

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

METASTATİK KOLON KARSİNOMU TANISI ALMIŞ OLAN
HASTALARDA KİŞİSEL, KLİNİK VE PATOLOJİK
ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI VE UZUN
SAĞKALIMLA İLİŞKİLİ OLUP OLMADIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Feride YILMAZ

Trabzon 2016

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

METASTATİK KOLON KARSİNOMU TANISI ALMIŞ OLAN
HASTALARDA KİŞİSEL, KLİNİK VE PATOLOJİK
ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI VE UZUN
SAĞKALIMLA İLİŞKİLİ OLUP OLMADIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Feride YILMAZ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Fazıl AYDIN

Trabzon 2016

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince benden desteğini bir an olsun esirgememiŐ, tez çalıŐmam sırasında bilgi ve deneyimlerinden onur duyarak yararlandığım çok kıymetli hocalarım Prof. Dr. Fazıl AYDIN ve Prof. Dr. Feyyaz ÖZDEMİR'e, tez verilerini toplamamda çokça yardımını gördüğüm değerli hocam Prof. Dr. Gürdal YILMAZ'a, istatistik çalıŐmalarımda bana yardımcı olan değerli arkadaşım Cevriye Ceyda KOLAYLI'ya; hayatım boyunca tüm zorlukları aşarken yanımda sabırla yer alan aileme ve asistanlık eğitimimde bana destek olan tüm hocalarıma, asistan arkadaşlarıma ve tüm Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi personeline teşekkürlerimi sunarım.



ÖZET

Metastatik Kolon Karsinomu Tanısı Almış Olan Hastalarda Kişisel, Klinik ve Patolojik Özelliklerin Karşılaştırılması ve Uzun Sağkalımla İlişkili Olup Olmadığının Değerlendirilmesi

Amaç: Kolorektal kanserler gastrointestinal sistemin en sık rastlanan kanserleridir. Erkeklerde prostat ve akciğer, kadınlarda meme ve akciğer kanserinden sonra üçüncü sıklıkta görülmektedir. Ülkemizde kolon kanseri tüm kanserler içinde en sık saptanan üçüncü kanser türüdür. Kolon kanserlerinde prognozu belirleyen, hastalık evresi dışında birçok biyolojik, moleküler, genetik ve doku kaynaklı faktörler mevcuttur. Bunlardan vasküler invazyon, tutulmuş bölgesel lenf nodu sayısı ve preoperatif CEA seviyesi öne çıkan faktörlerdir. Bu çalışmamızda metastatik kolon kanserinin uzun sağkalımla ilişkili olabilecek kişisel, klinik, tümöral, metastatik ve tedavi özelliklerini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Bu çalışmaya 2010 yılı ile 2016 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine müracaat eden veya Onkoloji servisinde yatan metastatik kolon karsinomu tanısı almış 103 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, aile öyküsü, yaşadığı yer, sigara kullanımı, aspirin kullanımı, komorbidite, performans durumu, tümöral evre, tümör lokalizasyonu, primere cerrahi yapıp yapılmadığı, hangi kemoterapiyi ve hedefe yönelik tedaviyi aldığı, metastaz bölgeleri, K-RAS durumu, CEA değeri, biyokimyasal parametreleri (albumin, LDH, ALP, platelet) tespit edildi ve tüm hastaların genel sağkalım süreleri değerlendirildi. Daha sonra anlamlı çıkan faktörlere çok değişkenli analiz (cox regresyon analizi) uygulandı.

Bulgular: Metastatik kolorektal kanserde univaryant analize göre primere cerrahi uygunlanması, hedefe yönelik tedavi alımı, kombine kemoterapi alımı, 65 yaş altı olma durumu, CEA, LDH ve ALP düzeyinin normal sınırlarda ve artmamış olması, platelet sayısının normale göre artmamış olması sağkalımı uzatan anlamlı faktörler olarak bulundu. Buna ek olarak multivaryant analiz sonucuna göre primere cerrahi yapılan, tanı anındaki trombosit düzeyinin normal veya düşük olduğu hasta gruplarında diğer faktörlerden etkilenmeksizin sağkalımın daha uzun olduğu görüldü. Bu durum literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak değerlendirildi. İncelediğimiz diğer parametrelerden cinsiyet, aile yapısı, yaşanılan yer, ailede kanser öyküsü,

ailede doktor veya hemşire varlığı, sigara kullanımı, aspirin kullanımı, tümör bölgesi, histolojik grade, hastanın tanı anındaki performans statusu, beden kitle indeksi ateş, gece terlemesi ve kilo kaybının varlığı, metastaz bölgesi, beyaz küre, nötrofil ve bazofil sayısı, kolesterol düzeyleri sağkalım açısından analiz edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç: Metastatik kolorektal kanser tanılı hastalarda; primer tümöre yönelik cerrahi tedavi almış ve tanı anında platelet seviyesi düşük veya normal olan hastaların diğer faktörlerden etkilenmeksizin daha iyi prognoza sahip olduğu görüldü. Sonuç olarak metastatik kolorektal kanserde prognostik faktörler önem taşımaktadır ve bu konuda yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Metastatik kolorektal kanser, sağkalım, prognostik faktörler

SUMMARY

Comparison of Personal, Clinical and Pathological Features in Patients with Metastatic Colon Carcinoma and Evaluation of Whether Associated with Longer Survival

Objective: Colorectal cancer is the most common cancer of the gastrointestinal tract. It seems the third most common cancer in men after prostate and lung, in women after breast and lung cancer. Colon cancer is the third most frequent type of cancer among all cancers in our country. In colon cancers, there are many biological, molecular, genetic and tissue origin prognostic factors which determines the prognosis of the cancer except stage of the disease. Among these, vascular invasion, number of involved regional lymph nodes and preoperative CEA level are the prominent factors. In this study, we aimed to investigate personal, clinical, tumoral and treatment characteristics which may be associated with long personal survival of metastatic colon cancer.

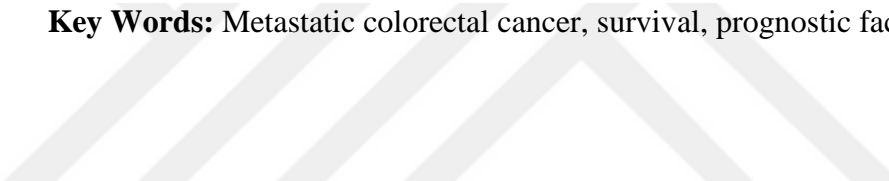
Materials and methods: In this study, 103 patients who admitted to Karadeniz Technical University Medicine Faculty Oncology clinic or inpatient at Oncology service and had diagnosed with metastatic colon cancer in between 2010 and 2016. Age, gender, family history, place of residence, smoking, aspirin use, comorbidities, performance status, tumor stage, tumor localization, whether primary surgery is performed, which chemotherapy is used, targeted therapy use, K-RAS status, CEA value, biochemical parameters (albumin, LDH, ALP, platelets) were determined and overall survival rates were evaluated among patients enrolled in the study. Later, the multivariate analysis (cox regression analysis) applied to significant factors.

Findings: According to univariate analysis of metastatic colorectal cancer, surgery to primary tumor, targeted treatment intake, combined chemotherapy intake, age <65 years; CEA, LDH and ALP levels which were normal and not increased and platelet counts that were not increased compared to normal found to be significant factors prolonging survival. In addition, according to the result of multivariate analysis patients who were performed surgery to primary tumor, patients whose platelet level was normal or low at diagnosis were evaluated to be better survival than other factors affecting survival. The other parameters we have examined gender,

family structure, country of residence, a history of cancer in my family, the presence of a doctor or nurse in the family of patients, smoking, aspirin use, tumor region, histological grade, and the patient's performance status at the time of diagnosis, body mass index, fever, night sweats and the presence of weight loss, the region of metastasis; the number of white blood cells, neutrophils and basophils, cholesterol levels were analysed and found that they were not statistically significant in terms of survival.

Result: Among patients with metastatic colorectal cancer; the patients who got surgical treatment to primary tumor and whose platelet level was low or normal at the time of diagnosis, were seen to have long survival without being affected by the other factors. Consequently, prognostic factors are important in metastatic colorectal cancer and more comprehensive studies are needed that can be done about that.

Key Words: Metastatic colorectal cancer, survival, prognostic factors



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	ix
TABLO LİSTESİ.....	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji.....	2
2.2. Etiyoloji.....	4
2.2.1. Çevresel Faktörler.....	5
2.2.1.1. Yaş.....	5
2.2.1.2. Diyet	5
2.2.1.3. Fiziksel Aktivite ve Obezite	6
2.2.1.4. Sigara.....	6
2.2.2. Kromozomal instabilite	6
2.2.3. Mikrosatellit İnstabilite.....	7
2.2.4. Kalıtsal Kolorektal Kanser Sendromları.....	7
2.2.4.1. Familyal Adenomatöz Polipozis(FAP).....	8
2.2.4.2. Lynch Sendromu (HNPCC).	8
2.2.4.3. Turcot Sendromu.....	8
2.2.4.4. Gardner Sendromu	9
2.2.5. Hamartomatöz Polipozis Sendromları.....	9
2.2.5.1. Peutz Jeghers Sendromu.....	9
2.2.5.2. Juvenil Polipozis Sendromu	9
2.2.6. PTEN İlişkili Hamartomatöz Polipler	10
2.2.6.1. Cowden Sendromu.	10
2.2.6.2. Bannayan-Riley-Ruvalcaba Sendromu	10
2.2.6.3. Cronkhite-Canada Sendromu	10

2.2.7. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	10
2.3. Klinik.....	11
2.4. Tanı.....	11
2.4.1. Gaitada Gizli Kan	11
2.4.2. Kolonoskopi.....	12
2.4.3. Kapsül kolonoskopi	12
2.4.4. Baryumlu Çift Kontrast Kolon Tetkiki.....	12
2.4.5. Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	13
2.4.6. BT Kolonografi ve Sanal Kolonoskopi	13
2.4.7. Manyetik Rezonans Kolonografi (MRK)	13
2.4.8. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)	14
2.5. Evreleme.....	14
2.6. Prognostik Faktörler	16
2.6.1. Tümör Evresi	17
2.6.2. Lenf Nodu Değerlendirmesi	17
2.6.3. Karsinoembriyonik Antijen (CEA).....	18
2.6.4. Serum CA 19-9 Düzeyi	18
2.6.5. Tümör Gradı	18
2.6.6. Histolojik Tip.....	19
2.6.7. Mikrosatellit İnstabilite (MSI)	19
2.6.8. KRAS Mutasyonu.....	19
2.6.9. Obstrüksiyon ve Perforasyon.....	20
2.6.10. Primer Tümör Yerleşim Yeri.....	20
2.7. Tedavi.....	20
2.7.1. Cerrahi	20
2.7.2. Radyoterapi	21
2.7.3. Kemoterapi.....	22
2.7.3.1. Adjuvan Kemoterapi	22
2.7.3.2. Metastatik Kolon Kanserinde Kemoterapi	24
2.7.3.2. Hedefe Yönelik Tedaviler	25
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	28
3.1. Hastalar ve Yöntem	28

3.2. Kullanılan İstatistiksel Yöntem.....	29
4. BULGULAR.....	30
4.1. Sağkalım Analizleri.....	34
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	53
7. KAYNAKLAR	54



KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACS	: Amerikan Kanser Cemiyeti
AJCC	: Amerikan Kanser Komitesi
ALP	: Alkalen Fosfataz
APC	: Adenomatöz Polipozis Koli
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA 19-9	: Kanser Antijeni 19-9
CAP	: Amerikan Patoloji Derneği
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
CI	: Kromozomal İnstabilite
DCC	: Kolorektal Kanserde Silinen Bölge
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
FAP	: Ailesel Adenomatöz Poliposis
GITSG	: Gastrointestinal Tümör Çalışma Grubu
GSK	: Genel Sağkalım
HNPCC	: Herediter Non-Polipozis Kolon Kanseri
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
KRK	: Kolorektal Kanser
KT	: Kemoterapi
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LNR	: Tutulu Lenf Nodlarının Çıkarılan Lenf Nodlarına Oranını
MMR	: Yanlış Eşleşme Onarım Genleri
MRK	: Manyetik Rezonans Kolonografi
MSI	: Mikrosatellit İnstabilite
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RFA	: Radyofrekans Ablasyon
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. Yaş Grupları ve Cinsiyete Göre Kolorektal Kansere İnsidans ve Mortalitesi	2
Tablo 2. Uluslararası Kansere Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan Globocan 2012 Verilerine Göre Erkeklerde En Sık Görülen İlk Beş Kansere Türünün Dağılımı	3
Tablo 3. Uluslararası Kansere Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan Globocan 2012 Verilerine Göre Kadınlarda En Sık Görülen İlk Beş Kansere Dağılımı	4
Tablo 4. Kolon Kansere Evreleme ve Yaşam Süreleri (TNM ve Duke)	15
Tablo 5. Kolon Kansere Adjuvan Kemoterapi Şemaları (130)	23
Tablo 6. Metastatik Kolon Kansere Kullanılan Kemoterapi ve Hedefe Yönelik Tedaviler	24
Tablo 7. ECOG Performans Skalası	25
Tablo 8. Hastaların Genel Klinik ve Sosyodemografik Özellikleri	30
Tablo 9. Metastatik Kolon Kansere Tanılı Hastalarda Metastaz Bölgelerine Göre Hasta Dağılımı	34
Tablo 10. Hastaya Ait Kişisel, Ailesel ve Demografik Özelliklerin Sağkalıma Etkisi	35
Tablo 11. Tümör Özelliklerinin Sağkalıma Etkisi	36
Tablo 12. Tanı Anındaki Laboratuvar Parametrelerinin Sağkalım Süresine Etkisi	36
Tablo 13. Hastanın Tanı Sırasındaki Klinik Özelliklerin Sağkalım Süresine Etkisi	37
Tablo 14. Metastaz Bölgesinin Sağkalım Süresine Etkileri	37
Tablo 15. Hastanın Almış Olduğu Tedavilerin Sağkalım Süresine Etkisi	38
Tablo 16. Genel Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Çok Değişkenli Analizi	44

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Kolon kanserinde evreleme	16
Şekil 2. Metastatik kolon kanseri tanımlı hastaların tümör histolojik tipine göre yüzde dağılımı	32
Şekil 3. Metastatik kolon kanseri tanımlı hastaların histolojik Grade'e göre yüzde dağılımı	33
Şekil 4. Primere cerrahi durumu ile sağkalım eğrisi.....	39
Şekil 5. Adjuvan tedavi ile sağkalım arasındaki ilişki.....	39
Şekil 6. Performans statusu ile sağkalım arasındaki ilişki.....	40
Şekil 7. CEA ile sağkalım arasındaki ilişki	41
Şekil 8. LDH - sağkalım eğrisi	41
Şekil 9. ALP ile sağkalım arasındaki ilişki.....	42
Şekil 10. Platelet ile sağkalım arasındaki ilişki	43
Şekil 11. Hedefe yönelik tedavi ile sağkalım arasındaki ilişki	43
Şekil 12. Kombine kemoterapi – sağkalım eğrisi	44

1. GİRİŞ

Kolorektal kanserler gastrointestinal sistemin en çok rastlanan kanseridir. Erkeklerde prostat ve akciğer, kadınlarda meme ve akciğer kanserinden sonra üçüncü sıklıkta görülmektedir (1).

Ülkemizde kolon kanserine bağlı ölümler ülke çapında tüm hastalıklara bağlı ölümler arasında 17. sırada yer almaktadır (2, 3).

Kolorektal kanserlerde prognozu belirleyen en önemli faktör hastalığın evresidir. Erken evrede yakalanıldığı zaman, minimal morbidite ve mortalitesi olan uygun cerrahi girişim ile yüksek oranda küratif tedavi edilebilen bir malignitedir (4). Ancak, hastalık evresi dışında daha birçok biyolojik, moleküler ve genetik olmak üzere prognostik faktörler de mevcuttur. Bunlar içinde tümör boyutu, bölgesel lenf nodu sayısı, vasküler invazyon, küratif tedavi sonrası rezidüel tümör varlığı, preoperatif CEA seviyesi, histolojik grade gibi faktörler yer almaktadır (5, 6).

Her geçen yıl kolon kanseri genel sağ kalım süresinde uzama olmaktadır. Bu durum, tanıda kullanılan yöntemlerin gelişmesi, tarama programlarının uygulanmasındaki yaygınlığın artışı, yeni cerrahi tekniklerin geliştirilmesi, radyoterapi ve sistemik tedavide yeni yöntemlerin kullanıma girmesi ile yakından ilişkilidir (7).

Kolorektal kanserlerin tedavi seçenekleri arasında yer almakta olan cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi modaliteleri, primer tümörün lokalizasyonu ve evresine göre modifiye edilerek tek başlarına veya kombine şekilde uygulanabilir. Metastatik olmayan kolorektal kanserde ilk tedavi seçeneği cerrahidir (8).

Hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranları TNM (Tümör, Nod, Metastaz) sınıflamasındaki evrelerine göre değişmektedir. Evreye göre 5 yıllık sağ kalım oranları rektum ile kıyaslandığında kolon kanserinde daha iyidir. Kolon kanserinde 5 yıllık sağkalım oranları evre-1'de %93, evre-2'de %72-85, evre-3'de %44-83 ve evre-4'te %8 iken, bu oranlar rektum kanserinde sırası ile %72, %52, %37 ve %4'tür (9).

Bu çalışmamızda metastatik kolon kanserinin uzun sağ kalımla ilişkili olabilecek kişisel, klinik, tümöral, metastatik ve tedavi özelliklerini araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

Kalın barsak sindirim kanalının beşte birini oluşturur ve ortalama olarak 150 cm uzunluğundadır. Kalın barsak çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon kısımlarından oluşur (10). Superior ve inferior mezenterik arterden beslenmekte olup dört ana ganglion grubunda toplandıktan sonra sisterna şili vasıtasıyla venöz sisteme dökülür (11).

Kolorektal kanserler yaygın görülen, önemli morbidite ve mortalite nedeni olan bir hastalıktır. Tüm dünyada yılda yaklaşık bir milyon yeni vaka ve KRK (Kolorektal Kanserler)'e bağlı 500.000 ölüm görülmektedir (12). Dünya genelinde kolorektal kanser insidansları Kuzey Amerika, Avustralya ve Avrupa'da en yüksek iken, Afrika ve Asya'da en düşüktür (13).

2.1. Epidemiyoloji

2008 Dünya Kanser Raporu'na göre kolorektal kanserler, yılda bir milyon yeni vaka ile kanser olgularının %9,4'ünü oluşturmaktadır. Kolorektal kanser insidans ve mortalitesi Tablo 1'de görülmektedir (14).

Tablo 1. Yaş Grupları ve Cinsiyete Göre Kolorektal Kanser İnsidans ve Mortalitesi*, Türkiye/2008 (14)

Sütun1	Sütun2	0-14	15-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75+	YSH	Birikimli Risk
Erkek	İnsidans	0,1	2,2	12,1	16,1	20,8	40,7	49,6	65,9	104,3	99,3	13,2	1,6
	Mortalite	0	1,1	7,1	9,7	12,5	25,8	31,3	47,4	79,9	91,9	9,2	1,1
Kadın	İnsidans	0,1	1,4	5,9	11	21,5	28	34,4	43,5	65,9	66,2	14,6	1,6
	Mortalite	0	0,6	3	5,9	12,4	17,4	23,2	30,2	50,4	62,6	6,2	0,7
Toplam	İnsidans	0,1	1,8	9	13,6	21,2	34,3	41,7	53,8	83,2	80,5	11	1,3
	Mortalite	0	0,9	5,1	7,8	12,5	21,6	27,1	38	63,7	75,2	7,6	0,9

*yüzbinde

KRK Yeni Zelanda, Avustralya, Avrupa, Kuzey Amerika'da yüksek olup son zamanlarda Japonya'da yükselmeye başlamıştır. Japonya örneğinde olduğu gibi yakın zamanda düşük hızlara sahip Asya ülkelerinde de yükselmeye başladığı bildirilmektedir (15).

Amerikan Kanser Birliği, ABD (Amerika Birleşik Devletleri)'de 2011 yılı içinde 141.210 kişinin kolorektal kanser tanısı aldığını ve 49.380 kişinin de kolorektal kanser nedeniyle öldüğünü bildirmiştir. KRK hem erkeklerde hem de kadınlarda en sık görülen üçüncü sıradaki kanser olup kansere bağlı ölüm nedenlerinde de üçüncü sıradadır (16).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre, 2012 yılında ölüme sebep olan hastalıklar içerisinde %21,1 ile kanserler ikinci sırada yer almaktadır (17). IARC (Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı) tarafından oluşturulan Globocan 2012 yılına ait verilerine göre Türkiye'de ve dünyada görülen ilk beş kanser Tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir (18).

Tablo 2. Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan Globocan 2012 Verilerine Göre Erkeklerde En Sık Görülen İlk Beş Kanser Türünün Dağılımı (18)

	Türkiye*	Dünya	IARC'a üye 24	AB (28 ülke)	ABD
1	Akciğer	Akciğer	Prostat	Prostat	Prostat
2	Prostat	Prostat	Akciğer	Akciğer	Akciğer
3	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal
4	Mesane	Mide	Mide	Mesane	Mesane
5	Mide	Karaciğer	Mesane	Böbrek	Böbrek

* Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2013

Tablo 3. Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan Globocan 2012 Verilerine Göre Kadınlarda En Sık Görülen İlk Beş Kanserlerin Dağılımı (15)

	Türkiye*	Dünya	IARC'a üye 24	AB (28 ülke)	ABD
1	Meme	Meme	Meme	Meme	Meme
2	Tiroid	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Akciğer
3	Kolorektal	Uterus serviksi	Akciğer	Akciğer	Kolorektal
4	Akciğer	Akciğer	Uterus serviksi	Uterus korpusu	Tiroid
5	Uterus korpusu	Uterus korpusu	Uterus korpusu	Uterus serviksi	Uterus

* Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2013

Sağlık Bakanlığı 2013 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri verilerine göre kolorektal kanserler erkeklerde yüzbinde 24,4 ve kadınlarda ise yüzbinde 15,3 sıklıkta görülmektedir (19).

2.2. Etiyoloji

Ailesel veya edinsel olsun, kolon kanseri normal barsak epitelinde bir dizi mutasyonel dönüşümden kaynaklanır. Bu dönüşüm genetik olarak farklılaşmış hücrelerin, çevredeki diğer hücrelere göre çoğalma üstünlüğü kazanmasına neden olur. Klonal çoğalma gösteren hücrelerde devam eden ek mutasyonların olması, ardından da invazyon ve metastaz gelişmesiyle sonuçlanır (20).

Kolon kanserlerinin büyük bölümü, displastik morfoloji ve farklılaşma bozukluğu gösteren glandüler hücre çoğalmasından kaynaklanan polip gelişimi ile başlar. Bu durum yaş ilerledikçe belirgin bir hal alır ve ırka, cinsiyete ve yaş grubuna göre büyük değişkenlik gösterir. Örneğin, erkeklerde adenom prevalansı %24,9, kadınlarda %14,8 olarak bulunmuştur (20).

Kolorektal kanser gelişiminde devam eden bir genetik bozulma süreci başlıca iki mekanizmayla oluşur. Hastaların yaklaşık %85'inde gözlenen bu mekanizmalar "kromozomal instabilite" ve kalan %15'inde gözlenen "mikrosatellit instabilite" (MSI) (21).

2.2.1. Çevresel Faktörler

2.2.1.1. Yaş

40 yaşından sonra kolorektal kanser teşhis olasılığı artmaktadır. 40 yaşından sonra progresif olarak artış olup 50 yaşından sonra belirgin şekilde yükseliş göstermektedir (22, 23). Kolorektal kanser vakalarının %90'ından daha fazlası 50 yaş ve sonrası kişilerde gelişir (23, 24). İnsidans hızı 60-79 yaş arası kişilerde 40 yaşından daha genç olanlara göre 50 kat daha fazladır (23, 25). Ancak, KRK son yıllarda gençler arasında da artış eğilimindedir (26, 27). ABD'de, kolorektal kanser yakın zamanda 20 ile 49 yaş arası erkek ve kadınlarda en sık tanı alan 10 kanserden birisi haline gelmiştir (28).

2.2.1.2. Diyet

Diyetle alınan doymuş hayvansal yağın kolon ve rektum karsinogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. Yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalarda kırmızı et tüketiminde günlük 100 gramlık artış KRK'de %12-17'lik bir risk artışına yol açmıştır. Bu risk işlenmiş etlerde gözle görülür oranda daha fazladır (29).

Kalsiyum sekonder safra ve yağ asitlerine bağlanarak bu asitlerin suda çözünemeyen sabuna dönüşmesine sebep olur ve bu sayede bunların kolonik hücreler üzerindeki proliferatif etkilerini azaltma yoluyla kolon karsinogenezine karşı koruma görevi üstlenebilir. Ancak diyetle kalsiyum alımının kolorektal kanser ve adenomları önlemedeki rolü hala tartışılmaktadır (30).

Sebze ve meyveden zengin, düşük hayvansal yağ ve protein içeren diyet ile beslenmenin kolorektal kanserden korunma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Düşük diyetsel fiber alan toplumlarda gıdadaki total fiber alımını iki katına çıkarmakla kolorektal kanser riskinin %40 oranında düşürülebileceği öne sürülmüştür (31, 32). Üst gastrointestinal sistemden emilmeden kolona ulaşan fiberin dışkı hacmini arttırmak ve dışkının geçiş süresini kısaltarak karsinogen maddelerin seyreltilmesine ve mukoza ile temas sürelerinin azaltılması vasıtasıyla etkili olduğu düşünülmektedir (33, 34).

2.2.1.3. Fiziksel Aktivite ve Obezite

Çeşitli yaşam tarzıyla ilişkili birçok faktör KKK gelişimi ile bağlantılı bulunmuştur. İki değiştirilebilir ve birbiriyle bağlantılı risk faktörü, fiziksel hareketsizlik ve ileri derecede artmış vücut ağırlığıdır. Bu risk faktörleri kolorektal kanserlerin dörtte üçüne katkıda bulunur. Daha fazla yapılan fiziksel egzersizin kolorektal kanser riskini azalttığı ile ilişkili çok sayıda kanıt vardır ve bunlar fiziksel egzersizin sıklığı ve şiddetiyle ters orantılıdır (24, 35, 36).

Düzenli fiziksel aktivite ve sağlıklı bir diyet her ne kadar rektal hastalıktan ziyade kolon malignansilerini önlemede kuvvetli kanıtlar olsa da kolorektal kanser riskini azaltmaya yardımcı olabilir (22, 37).

Fiziksel aktivite barsak motilitesini artırır (22). Ayrıca günlük rutin fiziksel aktivite eksikliği kadınlarda ve erkeklerde obezite sıklığında artışa sebep olur (35, 38). Genel vücut yağlanmasından bağımsız olmak üzere, aşırı santral yağlanma sonucu insülin direncinin ve dolaşımdaki östrojen hormonunun artışı kanser riski ile ilişkili bulunmuştur. Bu durum özellikle obezite ile kanser riski arasındaki bağlantıyı açıklamaktadır (35).

2.2.1.4. Sigara

Tütün sigara ile akciğer kanseri arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Kolorektal kanserlerin %12'si sigaraya bağlanmaktadır (39). Tütünde bulunan kanserojenler kolon ve rektumda kanser büyümesini ve bu kanser teşhisinin konma riskini artırır (24). Sigara içimi, kolorektal kanser için tanımlanmış öncü lezyonların ve adenomatöz poliplerin hem oluşumu hem de büyümesinde önem teşkil eder (40).

2.2.2. Kromozomal instabilite

Kolorektal tümörlerdeki kromozom ayrışma bozuklukları, hücrenin genetik materyalinde azalma veya artış ile sonuçlanabilir. Bu yolla ortaya çıkan kromozomal kararsızlık, tümör hücresinin yaşamı boyunca devam eden sürekli bir hücresel bozulmaya neden olur (41, 42).

Normal bir hücreden metastatik kansere kadar giden ve sürekli ek bozukluklarla belirginleşen adenokanser sürecini başlatan kritik ilk basamak, genellikle adenomatöz polipozis (APC) genindeki mutasyondur. Bu bozukluk Familial Adenomatöz Polipozis (FAP) sendromuna neden olur. K-RAS mutasyonu ve ardından kromozom 18q kromozomundaki gen mutasyonları (DCC, SMAD4 ve SMAD6) bunu izler. Son aşamalarda ise 17p kromozomunda bulunan p53 (tümör protein 53) gen mutasyonu hastalarının %50-70'inde saptanır (43, 44).

2.2.3. Mikrosatellit İnstabilite

Kolorektal karsinogenezin ikinci önemli yolu mikrosatellit instabilitedir. Bu yol "herediter nonpolipozis kolon kanser" (HNPCC) olgularında tanımlanmıştır. Mikrosatellitler 2-4 nükleotidden oluşan ve ardışık olarak 3-100 kez tekrarlanan dizilerdir. Tekrar sayısı arttıkça DNA replikasyonu sırasında insersiyon veya delesyon şeklinde hatalar çıkma olasılığı artar. Normal bir hücrede bu hatalar MMR (Yanlış Eşleşme Onarım Genleri) aracılığıyla tanınır ve onarılır. Bu onarım genlerindeki sorunlar hataların kalıcı olmasına ve mikrosatellit dizi uzunluğunda değişikliklere neden olarak mikrosatellit instabiliteye neden olur (21).

MSI'de (Mikrosatellit İnstabilite) tümörler yerleşim olarak daha proksimalde olup sıklıkla kötü diferansiye ve daha fazla müsinöz veya taşlı yüzük hücre içeriği bulundurma eğilimindedirler (45).

MSI kolorektal kanserlerin gelişimi dışında klinik seyirle de ilgili bulunmaktadır. Bu bağlamda prognostik ve prediktif bir değer taşımaktadır. Yüksek MSI'ye sahip tümörler genelde daha kötü diferansiyasyona sahip olmakla birlikte daha iyi bir prognoz gösterirler. Ayrıca bu hastalar 5-fluorourasil tedavisinden fayda görmemektedirler (46, 47).

2.2.4. Kalıtsal Kolorektal Kanser Sendromları

Kalıtsal sendromlar tüm kolorektal kanserlerin %5-10'unu oluşturmaktadır.

2.2.4.1. Familyal Adenomatöz Polipozis(FAP)

FAP sendromu, 5q21-q22 kromozomu üzerindeki APC geninin otozomal dominant geçişli mutasyonu ile meydana gelir. Sendromda kadın erkek sıklığı eşittir ve tüm kolorektal kanserlerin %1'ini oluşturmaktadır (48). Çoğu hastada kanser gelişmeden önce semptom bulunmayabilir. Otozomal dominant yapısı nedeniyle ailesel formda anne babadan birisinde hastalık vardır (21).

2.2.4.2. Lynch Sendromu (HNPCC)

Ailesel kolorektal kanserlerin en sık görülen tipidir. Yüksek penetranslı (%80) ve proksimal yerleşim ağırlıklı (%70) kolorektal kanser (2/3) gelişimiyle seyreden otozomal dominant bir sendromdur. Tüm kolorektal kanser olgularının %3'ünü oluşturur. Hastalarda artmış metakron (%24) ve senkron (%18) kolon tümörleri dışında endometrial karsinom (%60), mide, ince bağırsak, renal pelvis ve over kanserleri gelişebilir (49).

HNPCC hastalarındaki tümör dokularında karakteristik olarak MSI izlenmektedir. HNPCC'de kolorektal kanserli vakaların %90'ında ve adenomlu vakaların %80'inde MSI belirlenmiştir (50).

Bu hastalık genelde erken yaşta ortaya çıkar. Lynch 1 ve Lynch 2 sendromları olarak da bilinmektedirler. Lynch 1'de kolon ve rektumda kanserler olmasına karşın, Lynch 2 sendromunda mide, kolorektal, jinekolojik, üriner sistem ve meme kanserleri birlikte görülebilir. Bu hastaların %25'inde metakron, %20'sinde senkron tümörler görülür (51).

2.2.4.3. Turcot Sendromu

Otozomal resesif nadir bir hastalık olup 30'lu yaşlara kadar kolon kanseri ve beyin tümörleriyle birlikte görülür. Hastaların çoğunda APC gen mutasyonu (2/3) gözlenmekle birlikte DNA onarım bölgelerinin (MLH1, MSH2 vb.) mutasyonu (1/3) giden formları da vardır. Beyinde medulloblastom (APC gen mutasyonu) ve glioblastoma multiforme (MMR gen mutasyonu) gözlenir. Yirmili yaş kolon kanser

olgularında beyindeki kitleler bu hastalığın varlığı olasılığı nedeniyle hemen metastaz kabul edilmemelidir. Turcot sendromunda kolonda polip sayısına göre 3 ayrı tip önerilmiştir. Tip 1’de kolonda 20-100 arasında polip mevcuttur. Tip 2’de genellikle 10’un altında polip mevcuttur. Tip 3’te ise klasik FAP’a benzer çok sayıda polip mevcuttur (52, 53).

2.2.4.4. Gardner Sendromu

Bu sendromda görülen adenomlar yalnız kolonda değil mide, duodenum ve ince barsakta da oluşabilir. Gastrointestinal adenomatöz polipozise eşlik eden lezyonları bulunan otozomal dominant geçişli bir sendromdur. Eşlik eden lezyonları, osteom, fibrom, epidermoid kist, desmoid tümör, diş anomalileri, glioblastoma, tiroit papiller karsinomu, hepatoblastoma, safra yolları kanserleri ve pankreas karsinomudur (51, 54).

2.2.5. Hamartomatöz Polipozis Sendromları

2.2.5.1. Peutz Jeghers Sendromu

Kromozom 19p’de, STK11 gen mutasyonu (%90) karakterize, otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Kolonda çok sayıda hamartomatöz polip yanında, ağız ve yanak mukozasında çok sayıda hiperpigmente lezyon ile karakterizedir. Sıklığa göre polipler başlıca ince bağırsak, kolon ve midede bulunur. Kanser gelişimini poliplerdeki displazi belirler (55).

2.2.5.2. Juvenil Polipozis Sendromu

Otozomal dominant geçişli bu hastalıkta, ağırlıklı olarak kolonda olmak üzere çok sayıda hamartomatöz polip gelişimi söz konusudur. Klinik olarak ishal ve protein kaybı, rektal kanama ve prolapsus gözlenebilir. Gastrointestinal lezyonlar benign karakterde olmakla birlikte, hastaların %50’sine yakınında başlıca kolon olmak üzere kanser gelişimi söz konusudur (56).

2.2.6. PTEN İlişkili Hamartomatöz Polipler

2.2.6.1. Cowden Sendromu

Oldukça nadir, otozomal dominant geçişli, mukokutanöz ve ekstrakutanöz alanlarda hamartomatöz lezyonlarla karakterize bir hastalıktır. Yaşam boyu herhangi bir tümör gelişme olasılığı %90'lara yakındır (21).

2.2.6.2. Bannayan-Riley-Ruvalcaba Sendromu

Otozomal dominant geçişli sendromdur. Kolonda hamartomatöz polipler dışında, makrosefali, lipom ve hemangiomlarla karakterizedir (21).

2.2.6.3. Cronkhite-Canada Sendromu

Edinsel bir hastalıktır. Bu hastalarda intestinal hamartomatöz polipler dışında deride hiperpigmentasyon, alopesi, ve onychoheterotopia (ektopik tırnak), kronik ishal ve protein kaybettiren enteropati görülebilir (21).

2.2.7. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

Etiyolojileri tam olarak bilinmeyen iltihabi barsak hastalıklarında özellikle ülseratif kolitlerde, kolorektal kanser riski hastalığın yaşı ile korele olarak displazi zemininde artış gösterir. Mukozada yaygın ülserler ve pseudopolipoid lezyonlar ile mukozal atrofinin görülmeye başladığı kripta ve yüzey epitelinde erken yassı adenom tipinde displazik hücresel farklılaşmalar uzun yıllar sonra dikkati çekmektedir. Bu tür vakalarda ilk 10 yılda %3-5, ikinci 10 yılda %20'ye kadar yükselen malign dejenerasyon söz konusudur (51, 54).

Bir metaanalizde kanser riski tüm ülseratif kolitli hastalarda %3,7 iken pankolitlerde %5,4 bulunmuştur. Risk artışında ailede kolorektal kanser öyküsü olması, primer sklerozan kolanjit, uzun süreli kolit, yaygın tutulum (pankolit) ve hastalığın süresi önemli bulunmuştur (57-59).

Kolon kanseri, Crohn hastalığının önemli bir komplikasyonudur. Crohn hastalığında kalın barsak karsinomu gelişme riski, normal popülasyondan 2-3 kat daha yüksek olmasına karşın ülseratif kolit tanılı hastalara göre düşüktür (57, 58, 60).

2.3. Klinik

Klinik bulgular genelde tümörün lokalizasyonuna göre ortaya çıkmaktadır (61). Sağ kolon tümörleri genellikle dışkıının görüntüsünde değişiklik yapmayan kronik ve gizli kan kaybına sebep olan ülser lezyonlar şeklinde karşımıza çıkar. Bu nedenle asendan kolon tümörleri halsizlik, çarpıntı ve sıklıkla demir eksikliğini düşündüren hipokrom mikrositer anemi ile presente olurlar (62). Sola yerleşen lezyonlar sıklıkla barsak alışkanlığında değişiklik, kanama, gaz ağrısı, gaita çapında incelme, kabızlık, laksatif kullanımında artış ve kolon tıkanıklığına neden olur (63).

Dışkı transvers ve inen kolondan geçerken daha şekilli hale geldiğinden, buralarda ortaya çıkan tümörler dışkıının geçişini engeller. Bu durum abdominal kramplara, tıkanmaya ve hatta perforasyona yol açar (64).

Rektosigmoidde ortaya çıkan kanserler genellikle hematokezya, tenesmus ve dışkı çapında daralma ile başvururlar. Anemi nadir gözlenen bir bulgudur. Bu semptomlar hastanın ve hekimin hemoroidden şüphelenmesine yol açabilse de, rektal kanamanın gelişmesi ve/veya barsak hareketlerinde farklılaşma olması acilen rektal muayene ve proktosigmoidoskopi yapılmasını gerektirir (64).

Fizik muayenede ele gelen kitle, rektal tuşede tümörün tespit edilebilmesi ile mümkündür. Rektum tümörlerinin 1/3'ü rektal tuşe mesafesinde tespit edilebilmektedir (51, 54).

2.4. Tanı

2.4.1. Gaitada Gizli Kan

Hemoglobinin psödoperoksidaz aktivitesini ölçmeye yarayan guiac tabanlı testler kullanılır. Gaitada 2 ml kan bulunması testi pozitifleştirir. Kolorektal

kanserlerde yalancı negatiflik oranı %50'dir. Gaitada gizli kan pozitif ise %25-41 kolon patolojisi tespit edilir (65).

2.4.2. Kolonoskopi

Kolonoskopi taraması ile KRK insidans ve mortalitesinde azalma görülmektedir. Kolonoskopik incelemenin 1 cm altındaki polipleri saptamada duyarlılığı %79, 1 cm ve üzerindeki saptamada %85 iken kanseri saptamada %97'dir. Özgüllüğü ise %98'dir. Kolonoskopi invazif bir yöntemdir ve en önemli komplikasyonları kanama ve perforasyondur (66).

Konvansiyonel kolonoskopi, tüm kolonun değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir (67, 68).

2.4.3. Kapsül kolonoskopi

KRK taraması amacıyla kullanılabilen minimal invazif bir yöntemdir. Standart kolonoskopiyle karşılaştırıldığında bir çalışmada 6 mm'nin altındaki polipleri saptamada özgüllüğü ve duyarlılığı sırasıyla %64 ve %84, ileri adenomları saptamada %73 ve %79 ve KRK'i saptamada özgüllüğü %74 bulunmuştur (69).

2.4.4. Baryumlu Çift Kontrast Kolon Tetkiki

Baryumlu çift kontrast kolon tetkiki, baryumla boyanmış tüm kolon mukozasının floroskopi altında gösterilmesidir. Yapılan ilk çalışmalarda 1 cm'den büyük lezyonların saptanma oranının %48-90 arasında farklılık gösterdiği raporlanmıştır (70). Çalışmalarda ise lezyon saptama duyarlılığı %85-97 arasında bildirilmektedir. Günümüzde daha çok konvansiyonel kolonoskopinin kontrendike olduğu durumlarda kullanılmaktadır (71).

2.4.5. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Abdominal BT, kolorektal kanserde yaygın olarak cerrahinin planlanmasında kullanılmaktadır. Kolorektal kanserler BT'de fokal duvar kalınlık artışı ve/veya lümen daralması olarak izlenir (72). Ayrıca obstrüksiyon, perforasyon, fistül gibi komplikasyonlar ile rekürrensin tanınmasında, anatomik ilişkinin değerlendirilmesinde, normal postoperatif anatominin görüntülenmesi ve tedavi boyunca ya da sonrasında yeni lezyonların değerlendirilmesinde kullanılır (72).

2.4.6. BT Kolonografi ve Sanal Kolonoskopi

Kolorektal kanser tanısında, ilk kez 1994 yılında uygulanmaya başlanan ve kolonun üç boyutlu görüntülenmesini sağlayan BT kolonografi ve endoluminal görüntü oluşturan sanal kolonoskopi giderek önem kazanmış ve ACS (Amerikan Kanser Cemiyeti) tarafından noninvaziv tarama şekli olarak klinik pratiğe alınmıştır (73, 74). Yapılan birçok çalışmada BT kolonografinin tanıda yüksek doğruluk oranları vurgulanmakta ve 10 mm'nin üzerindeki lezyonları saptamada değişik çalışmalarda %79-100 arasında, 5 mm ve üzerindeki lezyonları tespitite ise %91-93 arasında doğruluk oranları verilmektedir (75, 76).

En önemli dezavantajı hastanın iyonizan radyasyona maruziyetidir. Alınan radyasyon dozu; dedektör sayısı, kullanılan teknik parametreler, hastanın kilosu gibi birçok nedene bağlı olmakla birlikte ortalama 8 mSv (2-18 mSv) olduğu bildirilmektedir (75).

2.4.7. Manyetik Rezonans Kolonografi (MRK)

MRK, kolorektal kanser tanısında yeni gelişen manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemidir. 1,5 Tesla ve üzerinde güce sahip MRG cihazlarında paralel görüntüleme tekniği, hızlı gradient eko sekansların kullanımı ve yeniden görüntü oluşturma işlemlerinin yapılmasıyla üç boyutlu kolon görüntüleri oluşturulmaktadır. Beyaz ve siyah lümen olarak ikiye ayrılan teknikte temel farklılığı kolona verilen kontrast madde oluşturmaktadır. Beyaz lümen MRK' da gadolinyum

kullanılırken, siyah lümen MRK'da su ya da hava kullanılmaktadır (77-80). MRK tetkikin en belirgin avantajı iyonize edici radyasyonun kullanılmamasıdır. Dezavantajları arasında tetkik süresinin uzunluğu, tetkikin hasta hareketi ve barsak hareketlerinden etkilenmesi, pahalı oluşu yer almaktadır (81).

2.4.8. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Pelvisteki nüks tümör ile fibröz dokuyu ayırt etmekte kullanılır. Temeli hastaya fluorodeoksiglukoz adlı substrat enjekte ederek doku metabolizmasındaki farklılığı ortaya koymaya dayanır. Kanserli dokuda hipermetabolizma olması nedeniyle kanser hücrelerinin bulunduğu yerde aktivite tutulumu olacaktır (15). PET ve BT küçük rekürrensleri veya lenfadenopatilerdeki tümör odaklarını gösterebilir. Helikal BT ise artefaktların az olması ve birçok planda üç boyutlu görüntü verebilmesi gibi avantajlar bulunmaktadır (82).

2.5. Evreleme

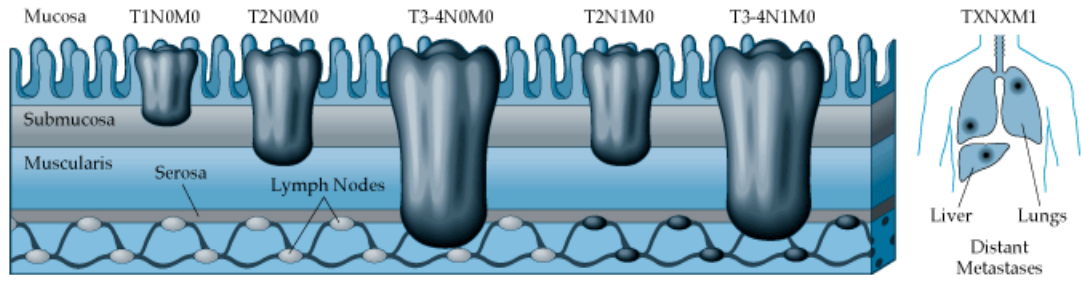
1987'den bu yana Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) tarafından önerilen TNM sınıflaması dünya çapında yaygın olarak kullanılmaktadır (83). Bu sınıflama sisteminde, tümörün barsak duvarında invazyon seviyesi (T), tutulan bölgesel lenf nodu sayısı (N) ve uzak metastaz durumu (M) temel faktörlerdir. Klinik ve patolojik evreleme için aynı sınıflama kullanılmaktadır (83). En son olarak 2010 yılında AJCC (Amerikan Kanser Komitesi)'nin 7. versiyonu yayınlanmıştır (84).

- T- Primer Tümör
 - Tx-Primer tümör değerlendirilememiştir.
 - T0-Primer tümör hakkında herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.
 - Tis-Karsinoma in situ
 - T1-Tümör submukozayı tutmuştur.
 - T2-Muskularis propria invazyonu mevcuttur.
 - T3-Tümör muskularis propriadan perikolorektal dokulara uzanım göstermektedir.
 - T4a-Visseral periton yüzeyine kadar uzanmıştır (seroza invazyonu).

- T4b- Komşu organ ve dokulara invazyon mevcuttur.
- N- Bölgesel Lenf Nodları
 - Nx- Lenf nodu değerlendirilememiş
 - N0- Lenf nodu metastazı yok
 - N1- 1-3 bölgesel lenf nodu metastazı
 - N1a- Bölgesel 1 lenf nodu metastazı
 - N1b- Bölgesel 2-3 lenf nodu metastazı
 - N1c- Bölgesel lenf nodu metastazı olmaksızın nonperitonize perikolik veya perirektal dokularda veya subserozal, mezenterik tümör depozitleri
 - N2- 4 veya fazla lenf nodu metastazı
 - N2a- Bölgesel 4-6 lenf nodu metastazı
 - N2b- Bölgesel 7 veya daha fazla lenf nodu metastazı
- M- Uzak Metastaz
 - Mx- Uzak metastaz değerlendirilememiş
 - M0- Uzak metastaz yok
 - M1- Uzak metastaz var
 - M1a- Bir organ veya bölgede metastaz (örneğin; bölgesel olmayan lenf nodu metastazı)
 - M1b- Birden fazla organ veya bölge metastazı mevcut

Tablo 4. Kolon Kanserinde Evreleme ve Yaşam Süreleri (TNM ve Duke) (84)

Evre	TNM	Dukes Sınıflaması	Tümör İnvazyon Derecesi	5 Yıllık Yaşam
0	T0, M0, N0		Gözle görülür tümör yok	
I	T1, N0, M0	A	Tümör muskularis mukoza ve submukozaya sınırlı	97%
I	T2, N0, M0			90%
II	T3, N0, M0	B1	Tümör muskularis propriaya sınırlı	78%
II	T4, N0, M0	B2		63%
III	T1-4, N1, M0	C1	Tümör serozaya ulaşmış, komşu organ tutulumu olabilir	%56-65
III	T1-4, N2, M0	C2		%26-37
IV	T1-4, N1-2, M1	D	Uzak metastaz var	1%



Şekil 1. Kolon kanserinde evreleme (85)

Kolorektal karsinomlar; komşu yapılara direk invazyon, implantasyon, lenfatik geçiş ve hematogen yolla yayılırlar. Tümör hücrelerinin deskuamasyonu sonucu hücreler lümen içine dökülebilirler. Bu hücrelerin mukozaya invazyonu gösterilememiştir. İntraperitoneal implantasyon peritoneal karsinomatozise yol açmaktadır. En sık yayılma yolu lenfatiklerledir. Barsak duvarındaki invazyonu tam kata ulaşmış olan hastaların %50'sinde lenf bezi metastazı tespit edilir. En sık karaciğer, ikinci sıklıkta akciğere metastaz yaparlar (86).

2.6. Prognostik Faktörler

Kolorektal kanser seyri üzerine etkili prognostik faktörlerin bilinmesi, yineleme veya metastaz gelişimi açısından daha yüksek riskli alt grupların belirlenmesi ve tedavi planlaması açısından önemlidir. Kolorektal karsinomlarda prognozun en önemli belirleyicilerinden birisi tümörün TNM evresidir. Kolon ve rektum kanserinde evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranları farklılık göstermektedir (87).

CAP (Amerikan Patoloji Derneği) kolorektal karsinomada prognostik ve prediktif değeri olduğu düşünülen faktörlerle ilgili olarak bir bildiri yayınlamıştır. CAP tarafından prognostik etkisi olduğu düşünülen, çalışılmış tüm değişkenler I'den IV'e kadar sınıflandırılmıştır (88).

Kategori I; Prognostik önemleri, istatistik olarak güçlü çok sayıda çalışmayla kesin olarak ortaya konulmuş ve hasta tedavisinde genel olarak kullanılan faktörlerden oluşur. AJCC evreleme sisteminin T, N ve M sınıflamasının tümü, kan veya lenfatik damar invazyonu, küratif cerrahi sonrası rezidüel tümör mevcudiyeti, mezenterik nodüllerin varlığı ve preoperatif CEA yüksekliği bu kategoride değerlendirilmiştir (89).

Kategori IIA; biyolojik ve /veya klinik olarak yoğun olarak çalışılmış ve prognostik ve prediktif değerleri gösterilmiş ancak henüz istatistik olarak güçlü çalışmalarla doğrulanmasına gereksinim duyulan ancak patoloji raporunda belirtilmesi gereken faktörlerden meydana gelir. Tümöral grade, neoadjuvan tedavi sonrası rezidüel tümör ve tümörün rezeksiyon sınırları bu kategoridedir (89).

Kategori IIB'de birçok çalışmayla gelecek vaat eden ancak kategori I ve IIA'ya alınması için yeterli verinin bulunmadığı faktörler yer almaktadır. Histolojik alt tipi, mikrosatellit instabilite ve peritümöral lenfosit infiltrasyonu, 18q delesyonları ve tümör sınırlarıdır (89).

Kategori III; prognostik önemlerini değerlendirebilmek için yeterli çalışmaların olmadığı faktörlerden oluşur. DNA içeriği, 18q veya DCC geninde heterozigot olma durumu dışındaki moleküler belirteçler, perinöral invazyon, mikrodamar dansitesi, tümör hücresi ile ilişkili protein ve karbonhidratlar, peritümöral fibrozis, peritümöral inflamatuvar cevap, fokal nöroendokrin diferansiyasyon ve proliferasyonu içermektedir (89).

Kategori IV; prognostik önemi olmayan faktörlerden meydana gelir. Tümör boyutu, kaba tümör görünümü (gros konfigürasyon), kanama ve tümör yerleşim yerini içermektedir (89).

2.6.1. Tümör Evresi

Tümör evresi major bir prognostik faktördür. T4 tümörlerin prognozları kötüdür. Visseral periton tutulumu olan hastaların ortalama sağkalım süresinin, bitişik dokulara tümör yayılımı olan hastalara göre daha uzun olduğu gösterilmiştir (90).

2.6.2. Lenf Nodu Değerlendirmesi

1-3 arası lenf nodu metastazı olan kolorektal kanserli hastalarda 5 yıllık sağkalımın %43, 4 ve üzerinde lenf nodu metastazı olan hastalarda ise %27'ye indiği bildirilmektedir (91). Amerikan Ulusal Kanser Veritabanı'nın yaptığı geniş popülasyonlu bir çalışma 35.787 hastada rezeksiyon edilen lenf nodu sayısının sağkalım süreleri ile ilişkisini araştırmıştır. 1-7 arası lenf nodu rezeksiyonu yapılan hastalarla

karşılaştırıldığında, 8-12 ya da 13'ten fazla lenf nodu eksize edilen hastalarda ölüm riski %19-32 daha düşük saptanmıştır. US İntergroup 0114 çalışmasında LNR (Tutulan Lenf Nodlarının Çıkarılan Lenf Nodlarına Oranı) yüksekliği rektum kanserinde lokal nüks ile orantılı bulunmuştur (91).

2.6.3. Karsinoembriyonik Antijen (CEA)

Karsinoembriyogenik antijenin (CEA) preoperatif yüksek seviyesi kanser rekürrensi için kötü bir prognostik faktördür. CEA seviyesi ile ilgili mevcut veriler değişik olmasına rağmen prognostik cut-off olarak saptanan preoperatif düzeyin 5 ng/ml üzerinde olması CAP'a göre kategori I, kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (88). Preoperatif CEA seviyesinin prognostik öneminin olduğu göz önünde bulundurulduğunda, operasyon öncesi serum CEA düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir (89). Harrison ve ark. preoperatif CEA yüksekliği olan nod negatif olan hastaların 5 yıllık sağ kalım oranlarının CEA yüksekliği olmayanlara göre daha kötü olduğunu gözlemlemişlerdir (92).

2.6.4. Serum CA 19-9 Düzeyi

Preoperatif serum CA 19-9 düzeyi küratif rezeksiyon geçirmiş evre IV kolorektal kanser tanılı hastalarda rekürrens ve prognozu göstermede iyi bir prediktif markerdir (93, 94) .

2.6.5. Tümör Gradı

Gland benzeri yapılar tümörün; >%95'ini oluşturuyorsa iyi diferansiye (grade I), %50-95'ini oluşturuyorsa orta derece diferansiye (grade II), %5-50'sini oluşturuyorsa az diferansiye (grade III), <%5'ini oluşturuyorsa andiferansiye (grade IV) olarak gruplanır. Her ne kadar gradeleme sistemlerinin belli bir standardı olmasa da, çoğu kötü diferansiye ya da andiferansiye tümör grubunu belirlemede yeterli olmaktadır. Müsinöz ve taşlı yüzük hücreli tipler az diferansiye kabul edilir ve iyi-orta diferansiye adenokarsinomalardan daha kötü prognoza sahiptir (95). Kolorektal

karsinomaların prognozlarıyla ilişkili çalışmalarda müsinöz ve non müsinöz tümörler karşılaştırılmış ve ileri evre ve %50 üzerinde müsin içeren tümörlerde 5 yıllık yaşam süresi diğerlerine göre çok daha düşük olduğu görülmüş (96).

2.6.6. Histolojik Tip

Kolorektal kanserin birkaç spesifik tipi başlı başına prognostik önem taşımaktadırlar. Taşlı yüzük hücreli karsinomalarda, intrasellüler musin birikimiyle sitoplazma ve nükleusun periferite itilmesi ile oluşan taşlı yüzük görünümü hücrelerin %50'sinden fazlasında görülmektedir. Bu histolojik tipin prognozu kötüdür (97). Musinöz karsinomların (%50'den fazlası musin içeren) prognostik önemi ise tartışmalıdır. Küçük hücreli tümörler açık olarak kötü prognostik özellik gösteren yüksek dereceli nöroendokrin tümörlerdir. Ancak fokal olmayan nöroendokrin farklılaşma kötü prognoz göstergesi olduğu bildirilmiştir (98).

2.6.7. Mikrosatellit İnstabilite (MSI)

Sporadik kolorektal kanserlerin patogeneğinde iki farklı mutasyon yolağı vardır; kromozomal instabilite (CI) ve mikrosatellit instabilite (MSI). Mikrosatellit instabilite, kalıtsal nonpolipozis kolon kanserli hastalarda ve sporadik kolon kanserli hastaların %15-20'sinde bulunmaktadır (99-101).

2.6.8. KRAS Mutasyonu

KRAS onkogeni, RAS gen ailesinin bir üyesi olup hücre çoğalması ve farklılaşmasında rol oynayan bir protein üretir. Kolorektal kanserlerde, hastaların %30-40'ında anti-EGFR (Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü) tedavilerine karşı direnç gelişimine neden olan somatik K-RAS mutasyonları gözlenmektedir. K-RAS geni 12. kromozomun kısa kolu üzerinde yer alır ve 7 ekzondan oluşur. Mutasyonlar sıklıkla ekzon 1 içerisinde yer alan kodon 12 (%80) ve 13 (%15) ile ekzon 2 içerisinde yer alan kodon 61'de bulunmaktadır. K-RAS mutasyonu bulunan hastalarda anti-EGFR tedaviler etkili olamamaktadır (102-105).

2.6.9. Obstrüksiyon ve Perforasyon

Tıkanma ve perforasyon ile komplike olan kolorektal kanserlerin daha kötü bir prognoz gösterdiği kabul edilir. Gastrointestinal Tümör Çalışma Grubu'nun (GITSG) yaptığı çok yönlü bir analizde tıkanmanın, tümörün Dukes evresinden bağımsız olarak önemli bir prognostik faktör olduğu, perforasyonun da yalnızca hastalıklı sağkalım üzerinde kötü prognostik etki gösterdiği bulunmuştur (89).

2.6.10. Primer Tümör Yerleşim Yeri

NSABP verilerine göre sağ tarafa yerleşen tümörlerin sola yerleşen tümörlerden daha kötü prognoz gösterdikleri ileri sürülmüştür. Ancak bazı çalışmalarda da solda yerleşim gösterenlerin daha kötü prognoz sergiledikleri bildirilmiştir. Birkaç çalışmada ise primer tümör lokalizasyonunun prognostik önemi olmadığı gösterilmiştir (89).

2.7. Tedavi

2.7.1. Cerrahi

Lokalize rezektabl kolon kanserinin birincil tedavisi ilgili kolon segmentinin bölgesel lenf nodları ve varsa invaze olduğu çevre dokularla birlikte çıkarılmasıdır. Ameliyat sırasında tüm abdomen ayrıntılı şekilde eksplore edilmelidir. Senkron bir patoloji yok ise cerrahi sınırlar tümörün distal ve proksimaline en az 5 cm uzaklıkta olmalıdır (106). Doğru bir evreleme için en az 12 lenf nodunun disseke edilmesi gereklidir (107). Tümör çevre organlara ve pariyetal peritona invaze ise tutulan kolon segmenti ve ilişkili yapılar peritümöral adhezyonlar ayrılmaksızın anblok çıkarılmalıdır (108).

Ek olarak karaciğer cerrahisi gelişmelere paralel olarak daha güvenli hale gelmiş ve iyi merkezlerde perioperatif mortalite %5'in altına inmiştir (109-111). Hepatik kolorektal metastazlarında cerrahi stratejiler geçtiğimiz yirmi yıl içinde belirgin bir şekilde değişmiş olup daha agresif bir yaklaşım sergiler hale gelmiştir

(112). Örneğin metastaz sayısı cerrahi için bir kontrendikasyon olmaktan çıkmıştır (113, 114).

131 hastanın yer aldığı retrospektif bir çalışmada 4-9 adet karaciğer metastazı olan hastalarda cerrahi sonrası 5 yıllık sağkalım %46 olarak rapor edilmiştir (113). İntrahepatik metastaz sayısının artması komplet rezeksiyon sağlamak kaydıyla cerrahi için bir kontrendikasyon oluşturmaz. Ancak önemli bir prognostik faktördür (114, 115).

Yakın dönemde kriyoterapi ve RFA (Radyofrekans Ablasyon) gibi ablatif yöntemler karaciğer metastazlarında daha çok sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. Bunlar arasında en fazla RFA ile yapılmış çalışmalar mevcuttur. Lencioni ve arkadaşlarının çok merkezli olarak yaptığı çalışmada RFA uygulanan hastalarda %25 oranında lokal tümör progresyonu ve 5 yıllık sağkalımı %24 olarak raporlanmıştır (116).

2.7.2. Radyoterapi

Kolon tümörlerinin tedavisinde cerrahi ve kemoterapi ana rolü oynarken radyoterapinin rolü çok kısıtlı ve hatta palyasyon dışında yok denecek kadar azdır. Oysa rektum kanserinde radyoterapi, hastalığın küratif tedavisinin vazgeçilmez unsurudur.

Tarihsel süreçte, Evre II ve III rektum kanseri tedavisinde, tek başına cerrahi ile alınan sonuçlara bakıldığında lokal rekürrens oranlarının %36 ile -nod pozitif vakalarda- %67 gibi çok yüksek değerlerde olduğu görülmektedir (117). Tek başına cerrahi ile alınan sonuçlardaki yetersizlik, cerrahiye radyoterapi eklenmesinin faydalı olabileceği görüşünü ortaya atmıştır. Bu soruya yanıt arayan bir retrospektif çalışmada Willett ve ark. toplam 261 rektal adenokarsinomlu hastada cerrahiye postop RT (Radyoterapi) eklenmesinin lokal kontrol üzerine etkilerini incelemişler ve evrelere göre 5 yıllık lokal kontrol oranlarını pT3N0M0 %87, pT4N0M0 %83, pT1-2N1-2M0 %76, pT3N1-2M0 %77 ve pT4N1-2M0 %23 olarak bulmuşlardır (118).

Lokal ileri ve/veya nod pozitif (Evre II ya da III) rektum kanserinin adjuvan tedavisinde, pelvik radyoterapi ile fluoroprimidin içeren kemoterapinin eşzamanlı kullanımını standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmiştir. Bir faz III randomize

NCCTG /İntergroup çalışmasında radyoterapi ile birlikte uygulanan bolus 5FU'nun daha az efektif olduğu ve venöz infüzyonel 5FU ile birlikte RT uygulanmasının daha yüksek sağkalım oranları sağladığı saptanmıştır (p=0,005) (119).

2.7.3. Kemoterapi

2.7.3.1. Adjuvan Kemoterapi

Küratif cerrahiden sonra nüks gelişmesini önlemek için yapılan sistemik kemoterapiye “adjuvan” tedavi denilmektedir (120). Adjuvan KT (kemoterapi)'nin amacı, operasyon sonrası reziduel mikroskobik hastalığı ortadan kaldırmak ve hastalık ile ilgili rekürrens ve ölüm oranlarını azaltmaktır. Evre I hastalık oldukça iyi bir prognoza sahiptir ve adjuvan KT önerilmemektedir. Evre II kolon kanserinde (T3-4N0M0) adjuvan KT'i ölüm riskinde %3-5 azalma sağlamaktadır. Hastalar risk faktörlerine göre sınıflandırılarak tedavi kararı ortaya konulmaktadır. Evre III (T1-4N1-2M0) hastalarda ise rekürrens riski yüksektir ve bu evredeki kolon kanserli hastalara herhangi bir kontraendikasyon yok ise adjuvan KT verilmesi gereklidir. Bu evrede 5-Fluorourasil (5-FU) ile oxaliplatin kombinasyonu ölüm riskinde %15-20 azalmaya yol açmaktadır.(121) INT-0089 çalışmasında, 6 ay süreyle 5-FU/LV tedavisi ile 12 aylık levamizol/5-FU tedavisinin sonuçlarının benzer olduğu belirtilmiştir (122). GERCOR çalışmasında da, 6 ay süreli KT ile 9 ay süresince verilen KT sonuçlarının eşit etkinlikte saptanması üzerine adjuvan KT'de 6 aylık süre standart hale gelmiştir (123).

Lenf bezi tutulumu olmayan Evre II hastalıkta yalnızca cerrahi ile 5 yıllık hastaliksız sağkalım %75-80'dir. Bu gruba sistemik kemoterapi verildiğinde bu oran %4-8 artış göstermiştir (124). Yapılan araştırmalar, nüks riski yüksek olan T4 tümör, kötü histolojik derece (Grade III) peritümöral lenfovasküler tutulum, obstrüksiyon veya lokalize perforasyon olan T3 lezyonlar cerrahi sınırların tümöre çok yakın veya belirsiz oluşu, 12 lenf bezinden daha az sayıda örnekleme olması gibi kötü prognostik göstergelere sahip hastalara adjuvan tedavi verilmesini destekler niteliktedir (125, 126).

Tümör nüksünü önlemek ve hastalısız sağkalımı uzatmak için, lenf bezi tutulumu olan hastaların tümüne 6 ay süreyle sistemik kemoterapi uygulanmaktadır. Bu konuda ilk kapsamlı çalışma MOSAIC çalışmasıdır. 2500 kişide (Evre II,III) adjuvan tedavi sonuçları incelenmiş ve Evre III'de en etkili 4 senelik hastalısız sağkalımı %69,7 oranı ile FOLFOX-4 rejimi sağlamıştır (127). Evre II'de bu oran %85'dir. 5FU/LV etkisi %61 bulunmuştur. NSABP, Evre II, III'de 2400 hastada FU/LV ve FLOX (bolus FU/LV ve Oksaliplatin) etkisini karşılaştırmıştır. FLOX tedavisi FU/LV'ye göre sağkalım avantajı göstermektedir (%76.5, %71.6)(128, 129). Bir diğer rejim de, tek başına Capecitabine kullanımıdır. Bu tedavinin FU/LV ile eşdeğer olduğu gösterilmiştir (Tablo 4) (130).

Tablo 5. Kolon Kanserinde Adjuvan Kemoterapi Şemaları (130)

Şema Adı	İlaçlar
5FU/LV (6 ay)	Lokovorin (LV) 200mg/m ² 5FU 370-400 mg/m ² (5 gün, ayda bir)
Capecitabine (6 ay)	1250 mg/m ² x2 (14 gün) (3 haftada bir)
FLOX (1.5 ayda bir 3 kez)	Oksaliplatin 85mg/m ² (3 haftada bir 3 kez) 5FU 500mg/m ² x hafta x 6 LV 500mg/m ² x hafta x 6
FOLFOX (6 ay)	Oksaliplatin 85 mg/m ² (2 haftada bir) LV 200mg/m ² (1. ve 2. günler) 5FU bolus 400mg/m ² (1. ve 2.günler) 5FU infüzyon 600mg/m ² (1. ve 2. günler) (2 haftada bir)

Son senelerde adjuvant kemoterapi ile ilgili bazı yeni tartışmalar gündeme gelmiştir. Bunların en önemlisi adjuvan tedaviyi kimlerin alması gerektiğidir. MSI ile oluşan kolon tümörlerinde (MMR eksikliği), 5FU'ya karşı direnç mevcuttur. Klinikte bunlar kadınlarda görülen, sağ kolonu tutan, erken teşhis edilebilen ve prognozu daha iyi tümörlerdir. Bu tümörlerde sağkalım %80 olduğu için adjuvan tedavi önerilmemektedir. Son çalışmalarda, MMR eksikliği (dMMR) durumunun prognostik ve prediktif bir faktör olarak tanımlanması düşünülmekte, özellikle Evre II tümörlerde dMMR tayini yapılması, negatif çıkarsa 5FU bazlı tedavi uygulanmaması önerilmektedir (131).

2.7.3.2. Metastatik Kolon Kanserinde Kemoterapi

İlerlemiş kolon kanserinde güncel tedavi sistemik kemoterapidir. Bu evredeki kolon kanserinde, kombinasyon halinde çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Bir kemoterapi rejimi seçmeden önce hastanın genel durumu, biyokimyasal özellikleri, yaşı, daha önce aldığı tedaviler ve hastalığın seyri gözden geçirilmelidir (132). İntensive tedaviye uygun olabilecek bir hastada, başlıca dört kemoterapi rejimi bulunmaktadır (133, 134). Bu rejimlerin içerdiği ilaçlar; 5FU/LV, Capecitabine, İrinotekan, Oksaliplatin, Bevasizumab, Setuksimab ve Panitumumab'dır.

1. FOLFOX4,6: Oksaliplatin, 5FU ve Leucovorin'den oluşur.
2. CapeOx: Oksaliplatin ve Capecitabine içerir.
3. FOLFİRİ: İrinotekan, 5FU ve Leucovorin içerir.
4. 5FU/LV: 5FU ve Leucovorin içerir.

Oksaliplatin için periferik duysal nörotoksisite, İrinotekan için erken ve geç diyare, Capecitabine'de el-ayak sendromu en önemli öne çıkan yan etkilerdir (135, 136).

Tablo 6. Metastatik Kolon Kanserinde Kullanılan Kemoterapi ve Hedefe Yönelik Tedaviler

Şema Adı		İlaçlar
FOLFOX-4	(2 haftada bir)	Oksaliplatin 85mg/m ² (1.gün) Lokovorin 200mg/m ² (1. ve 2.gün) 5FU bolus 400mg/m ² (1. ve 2.gün) 5FU infüzyon 600mg/m ² (1. ve 2.gün)
FOLFİRİ	(2 haftada bir)	İrinotekan 180mg/m ² (1.gün) Lokovorin 200mg/m ² (1. ve 2.gün) 5FU bolus 400mg/m ² (1. ve 2.gün) 5FU infüzyon 600mg/m ² (1. ve 2.gün)
Cape Ox	(3 haftada bir)	Oksaliplatin 130mg/m ² (1.gün) Capecitabine 850-1000mg/m ² (14 gün)
Bevacizumab	(2 haftada bir)	5-7.5 mg x kg (2 haftada bir) (FOLFOX veya FOLFİRİ'ye ilave)
Setuksimab	(haftada bir)	400 mg/m ² (1.haftada) 250 mg/m ² (1 haftadan sonra haftada bir)
FUFA	(2 haftada bir)	Lokovorin 400mg/m ² (1.gün) 5FU bolus 400mg/m ² 5FU infüzyon 2400mg/m ² (48 saatte)
Panitumumab	(2 haftada bir)	6 mg/kg (60 dakika)

Kötü performans statusu olanlara kombinasyon rejimleri yerine 5 FU+folinik asid veya tek ajan capesitabin tercih edilebilmektedir. Abrams ve arkadaşları (137) tarafından yapılmış olan bir çalışmada, Ocak 2004 ve Nisan 2010 tarihleri arasında adjuvan kemoterapi tedavisi alan evre II ve evre III toplam 2560 kolon kanserli hastaya uygulanan kemoterapi rejimleri karşılaştırılmıştır. Yalnızca FU/LV veya capesitabine alanlar ile oxaliplatinli kombinasyonları (FOLFOX ve CAPEOX) karşılaştırılmış ve sonuçta performans statusu iyi olan, daha genç yaş ve evre III hastalara kombinasyon rejimlerinin daha sık olarak verildiği gözlenmiştir.

Hastalara uygulanacak tedavi öncesinde ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skalasına göre performans statusunun belirlenmesi gereklidir (Tablo 6) (138).

Tablo 7. ECOG Performans Skalası (138)

0	Aseptomatik (Tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir)
1	Semptomatik fakat tamamen ayakta (Zorlu fizik aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabilir. Örneğin hafif ev ve ofis işleri)
2	Semptomatik, %50'den daha az yatakta (Ayakta ve kendi bakımını yapabilir, ancak herhangi bir işte çalışamaz ve gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasını ayakta geçirebilir)
3	Semptomatik, %50'den daha fazla yatakta (Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasında yatakta)
4	Yatalak (Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı)
5	Ölüm

2.7.3.2. Hedefe Yönelik Tedaviler

Günümüzde kolorektal kanser tedavisinde FDA onaylı ajanlar olarak bevacizumab, cetuximab, panitumumab, regorafenib ve ziv-aflibercept mevcuttur. Bevacizumab, VEGF-A'yı hedefleyen humanize monoklonal bir antikordur. Konvansiyonel kemoterapi ajanları ile kombine edildiğinde, tek başına kemoterapiye göre sonuçlar daha başarılıdır (139). Bevacizumab, 5-FU/LV ile kombine edildiğinde median sağkalım süresinin 18,3 aya ulaşıldığı görüldü (140). Ayrıca bir faz 3 çalışması olan TRIBE çalışmasına göre FOLFIRI+Bevacizumab rejiminde medyan genel sağkalım 25,8 ay iken FOLFOXIRI+Bevacizumab'da sağkalımın 29,8 aya kadar uzadığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (141). Bevacizumab ile

görülen en sık yan etki %25 oranında hipertansiyon olmaktadır ve bu vakaların %10'unda tıbbi tedavi gerekliliği vardır. Daha nadir görülen fakat daha ciddi olan yan etkiler gastrointestinal perforasyon, yara iyileşmesindeki komplikasyonlar ve tromboembolik olaylardır (142, 143).

Cetuximab, EGFR'ye (Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü) karşı K-RAS mutasyonu negatif (wild type) metastatik kolorektal kanserin tedavisinde onaylanmış kimerik monoklonal bir antikordur. Cetuximab fluoropyrimidin ve oxaliplatinli tedaviye refrakter metastatik kolorektal kanserli hastalarda monoterapi olarak da uygulanabilir (144). Cetuximabın metastatik kolorektal kanserli hastalarda ilk seçim kemoterapiye eklenmesinin yararlarını araştıran uluslararası randomize CRYSTAL çalışmasında klinik yarar yalnızca K-RAS wild tip hastalarda gösterilebilmiştir (145). Cetuximab ile kombine fluorourasil, oxaliplatin ve leucovorin (FOLFOX) kemoterapisi, yalnız başına kemoterapiye göre KRAS wild type hastalarda daha iyi bir cevap oranı ve daha uzun hastaliksız sağkalım sağlamaktadır (146). Ayrıca EPIC çalışmasında oxaliplatine refrakter hastalar tek başına irinotekan ve irinotekanla birlikte cetuximab verilmek üzere 2 grup şeklinde karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda progresyonsuz sağkalım cetuximab ile kombine tedavi alan grupta belirgin yüksek (2.6 aya karşı 4 ay) olarak bulunmuş (147).

Panitumumab, EGFR'ye karşı geliştirilen insan monoklonal antikorudur. EGFR ekspresyon eden ve irinotekan, oxaliplatin ve fluoropyrimidinli kemoterapi rejimlerine direnç kazanmış veya bu rejimi tolere edemeyen hastalarda tek başına endikedir. Mayıs 2014'te FDA panitumumabı wild type KRAS'lı metastatik kolorektal kanserli hastalarda fluorouracil, oxaliplatin ve leucovorin kombine kemoterapisi (FOLFOX) ile beraber onaylamıştır (148). Buna temel oluşturan çalışma PRIME çalışmasıdır (149). Panitumumab KRAS wild type hastalarda cetuximabın alternatifi durumunda görülmektedir. Hecht ve ark. panitumumab, önceden tedavi almamış metastatik kolorektal kanser tanılı hastalarda oxaliplatin veya irinotekan bazlı kemoterapiye bevacizumab ile beraber eklendiğinde progresyonsuz sağkalımı kısalttığını ve toksisiteyi artırdığını gösterdiler. Bu nedenle hiçbir zaman bevacizumab ile kombine edilmemelidir (149).

Regorafenib, Eylül 2012'de onaylanmış olan bir multikinaz inhibitörüdür. Daha önce oxaliplatin, irinotekan, fluoropyrimidin bazlı kemoterapi ve anti VEGF

(Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü) tedavi (bevacizumab veya ziv-aflibercept) veya K-RAS wild type ise anti EGFR antikoru (cetuximab, panitumumab) almış ve progrese olmuş hastalarda kullanılması önerilmektedir (150).

Regorafenib daha önce tüm tedavilerini alıp progrese olan hastalarda plaseboya karşı hem hastaliksız sağkalımda, hem de genel sağkalımda istatistiksel anlamda önemli üstünlük sağlamıştır (151).

Ziv-aflibercept, insan VEGF reseptörleri 1 ve 2'nin hücre dışı etki kısımlarındaki VEGF bağlama bölgeleri ile insan immunoglobulin G1'in Fc kısmının füzyonu sonucu oluşturulan bir rekombinant füzyon proteindir. Hem VEGF'yi ve hem de Plasental growth faktörü (PlGF) bağlar ve "VEGF trap" olarak adlandırılır. Ziv-Aflibercept, Ağustos 2012'den beri FDA tarafından kullanımına onay verilmiş olup öncesinde oxaliplatin rejimi almış yada dirençli olan metastatik kolorektal kanserli hastalarda 5-FU, lökovorin ve irinotekan (FOLFORI) kombinasyonu ile birlikte rutin tedavide kullanılan bir ilaçtır (152).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hastalar ve Yöntem

Bu çalışmaya 2010 yılı ile 2016 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine müracaat eden ve Onkoloji servisinde yatan metastatik kolon karsinomu tanısı almış 103 hasta dahil edildi. Çalışma öncesinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı (Onay Numarası: 2015/151).

Çalışmaya dahil edilen metastatik kolon kanseri tanısı almış 103 hastanın tanı tarihi, yaş, cinsiyet, yaşadığı yer, aile yapısı, ailede kanser öyküsü, ailede diyabetes mellitus varlığı, sigara kullanımı, evre, tümörün lokalizasyonu, histopatolojik tipi, grade, tanı anında semptom varlığı, tanı anında performans statusu, aspirin kullanımı, oral veya parenteral beslenme durumu, beden kitle indeksi, poliklinik takiplerinin düzenliliği, primere yönelik cerrahi durumu, metastaz varlığı, metastazektomi durumu, adjuvan kemoterapi ve kombine kemoterapi alıp almadığı, kaç basamak tedavi aldığı, hedefe yönelik tedavi alıp almadığı, radyoterapi öyküsü, preoperatif CEA, LDH, ALP, lipit paneli, lökosit, nötrofil, bazofil, trombosit sayıları, ailede doktor/hemşire varlığı hastane bilgi yönetim sistemi kullanılarak dosya kayıtlarından, hasta anamnez kayıtlarından, biyokimyasal laboratuvar sonuçlarından ve patoloji kayıtlarından elde edildi.

Hastaların kişisel bilgilerine kendisine veya ulaşılabilen yakınlarına aynı anket soruları sorularak ulaşıldı.

Hastaların açık tanıları ve tanı tarihleri patoloji raporlarından belirlendi. Hastaların metastaza ait verileri tomografi raporlarından tespit edildi.

Tümör evrelemesi 2010 yılında Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) tarafından güncellenen TNM evrelemesine göre yapılmış olup evre 4 olan hasta grubu seçildi. Çalışmada okzaliptatin, irinotekan ve fluorourasil bazlı tedavilerin sağkalım üzerine olan etkileri de değerlendirildi. İrinotekan bazlı tedavi rejimleri; FOLFİRİ + Bevacizumab, FOLFİRİ + Cetuximab ve İrinotekan+ Cetuximab idi. Okzaliptatin bazlı tedavi rejimleri; FOLFOX 7, FOLFOX 6, FOLFOX 4, XELOX ve FLOX idi. Fluorourasil bazlı rejim FU-FA idi.

Hastaların performans durumları ECOG skorlama sistemine göre değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilmeyen hastalar;

- Son durumu hakkında yeterli bilgiye ulaşılamayanlar
- Patoloji raporlarına ulaşılamayanlar
- Takibi Karadeniz Teknik Üniversitesi harici sağlık kurumunda yapılanlar
- Kişisel verilerinden en az %20'sine ulaşılamayanlardı.

Kullandığımız parametrelerin sınır değerleri aşağıda görüldüğü gibi alınmıştır:

- CEA: 0-3 ng/ml
- ALP: 30-120 IU/L
- LDH:<245 U/L
- Albumin: 3.5-5.2 g/Dl
- Nötrofil: 2200-4800/mm³
- Bazofil:0-100/mm³
- Trombosit:100-400bin/mm³

3.2. Kullanılan İstatistiksel Yöntem

Elde edilen verilerde tanımlayıcı istatistikler olarak frekans, oran, ortalama, standart sapma değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov testi ile kontrol edildi. Analizlerde Mann-Whitney u testi kullanıldı. Oransal verilerin analizinde Ki-Kare testi kullanıldı. Tek değişkenli sağkalım analizleri için Kaplan-Meier metodu kullanıldı ve grup içi karşılaştırma Log – Rank testi ile yapıldı. Çok değişkenli analiz için Cox Regresyon testi kullanılmıştır. Anlamlılık durumu $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir. Analizlerde orijinal SPSS 23.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 103 metastatik kolon kanseri tanısı almış hasta dahil edildi. Değerlendirmeye alınan hastaların 34'ü (% 33) kadın, 69'u (% 67) erkek idi. Medyan takip süresi ortalama 19 ay (2-66 ay) olarak bulundu. Hastaların 62'si (%60,2) 65 yaşın altı , 41'i (%39,8) 65 yaşın üzerindedi. Hastaların 61'i (%59,2) Trabzon'da, 42'si (%40,8) Trabzon dışında ikamet ediyordu.

Çalışmada yer alan hastaların genel demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 8. Hastaların Genel Klinik ve Sosyodemografik Özellikleri

Yaş (Ortalama ± Standart Sapma)	61,9 ± 11,3	
Cinsiyet (n=103)	n	%
Kadın	34	33
Erkek	69	67
Yaşadığı yer (n=103)	n	%
Trabzon içi	61	59,2
Trabzon dışı	42	40,8
Aile yapısı (n=103)	n	%
Çekirdek aile	74	71,8
Geniş aile	29	28,2
Ailede kanser öyküsü (n=91)	n	%
Var	41	45
Yok	50	55
Ailede DM Öyküsü (n=96)	n	%
Var	30	31
Yok	66	69
Sigara kullanımı (n=98)	n	%
Evet	53	54,1
Hayır	45	45,9
Komorbid hastalık (n=103)	n	%
Var	70	68
Yok	33	32
Aspirin kullanımı (n=103)	n	%
Evet	22	21,4
Hayır	81	78,6

Tablo 8'in Devamı

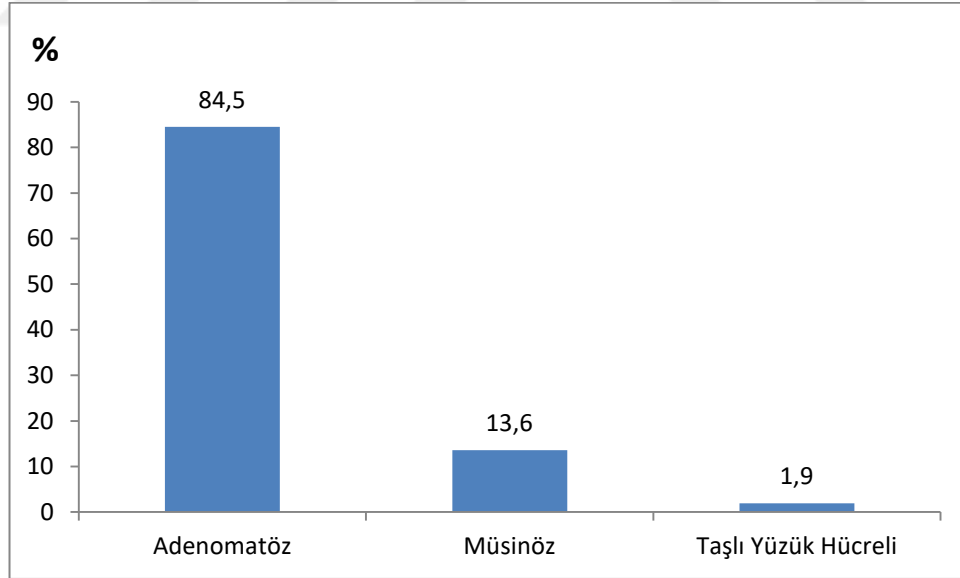
Ailede sağlık presoneli varlığı(n=93)	n	%
Var	35	38
Yok	58	62
Poliklinik takipleri(n=103)	n	%
Düzenli	91	88,3
Düzensiz	12	11,7
Primere cerrahi (n=103)	n	%
Evet	85	82,5
Hayır	18	17,5
Metastazektomi (n=103)	n	%
Evet	36	35
Hayır	67	65
Başlangıç Performans statusu (n=103)	n	%
0	63	61,2
1	36	35
2	4	3,9
Tümör lokalizasyonu (n=97)	n	%
Rektosigmoid	41	42
İnen kolon	26	27
Çıkan kolon	25	26
Transvers kolon	5	5
Radyoterapi (n=103)	n	%
Almış	12	11,7
Almamış	91	88,3
Kombine Kemoterapi(n=103)	n	%
Evet	70	68
Hayır	33	32
Tümör histolojisi (n=103)	n	%
Adenokarsinomal	87	84,5
Müsinöz	14	13,6
Taşlı yüzük hücreli	2	1,9
Tümör gradı (n=71)	n	%
İyi diferensiye	44	62
Orta diferensiye	21	29,5
Kötü diferensiye	6	8,5
Hedefe Yönelik Tedavi(n=103)	n	%
Evet	75	72,8
Hayır	28	27,2

Tablo 8'in Devamı

Tanı anında CEA (n=98)	n	%
Yüksek	58	59,2
Normal	40	40,8
KRAS Varlığı (n=44)	n	%
Var	28	64
Yok	16	36
Yaşam Durumu (n=103)	n	%
Sağ	70	68
Exitus	33	32

103 hastadan 97'sinin tümör lokalizasyonu biliniyordu, 6'sına primere cerrahi yapılmamış olup kolonoskopik biyopsi ile örnekleme yapıldığı ve tümör lokalizasyonunun net belirtilmediği görüldü.

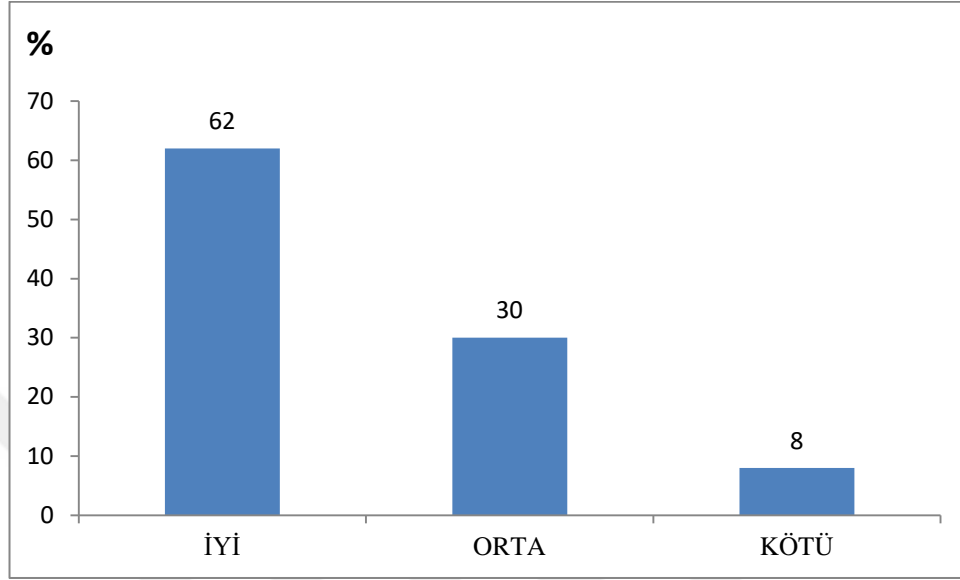
Tümör histolojik dağılımına baktığımızda hastaların 87'si (%84,5) adenokarsinom 14'ü (%13,6) müsinöz adenokarsinom ve 2'si taşlı yüzük hücreli (%1,9) olarak saptandı.



Şekil 2. Metastatik kolon kanseri tanılı hastaların tümör histolojik tipine göre yüzde dağılımı

Histolojik grade durumuna baktığımızda 103 kişiden 44'ü (% 42,7) iyi diferensiyel (grade 1), 21'i (%20,4) orta diferensiyel (grade 2) ve 6'sı (%5,8) kötü

diferensiye (grade 3) olarak görülmüş olup 32 kişinin grade bilgilerine ulaşılammıştır. Bilinen kişilerin %62'si iyi diferensiye, %29,6'sı orta diferensiye ve %8,5'i kötü diferensiye olarak görüldü.



Şekil 3. Metastatik kolon kanseri tanılı hastaların histolojik Grade'e göre yüzde dağılımı

Hastaların soygeçmişinde ailede kanser öyküsü olup olmadığı bilinen 91 (%100) kişi idi. Bunlardan 41'inde (%39,8) ailede kanser öyküsü mevcut olup 50'sinde (%48,5) kanser tanısı yoktu.

Değerlendirilmeye alınan 103 hastadan 18'ine (%17,5) primere cerrahi yapılmamış olup 85'ine (%82,5) primere cerrahi yapılmıştır.

Hastaların 59'inde (yaklaşık %60) (CEA bakılanların) CEA düzeyi yüksek olarak görülmüş olup 40'ında (yaklaşık %40) normal olarak görülmüş olup 4'ünde başlangıçta bakılmadığı saptandı. CEA değerleri incelendiğinde ortalama 135,96 (minimum 0,67, maksimum 1123) olarak görüldü. CA 19-9 değeri ise ortalama 354,83 olarak görülmüş olup bakılan 97 hastanın 42'sinde (yaklaşık %52) yüksek olarak görüldü.

Çalışmaya alınmış olan hastaların metastaz bölgeleri Tablo 9'da belirtilmiştir.

Tablo 9. Metastatik Kolon Kanseri Tanılı Hastalarda Metastaz Bölgelerine Göre Hasta Dağılımı

Karaciğer Metastazı (n=103)	n	%
Var	81	78,6
Yok	22	21,4
Akciğer Metastazı (n=103)	n	%
Var	57	55,3
Yok	46	44,7
Yumusak Doku/Diger Metastazı (n=103)	n	%
Var	64	62,1
Yok	39	37,9
Kemik Metastazı (n=103)	n	%
Var	13	12,6
Yok	90	87,4

Primere cerrahi yapılmış olan 85 hastadan 79'u (%93) adjuvan kemoterapi almış olup 6'sı (%7) adjuvan kemoterapi almamıştır. Ayrıca hastalardan 8'inin (%9,4) neoadjuvan tedavi almış olduğu görüldü.

4.1. Sağkalım Analizleri

Değerlendirmeye alınan 103 hastada ortanca GSK (Genel Sağkalım) 37 ay olup (%95 GA, 29,32 – 44,68) takip süresi minimum 2 ay maksimum 66 ay olarak alındı. Genel sağkalım süresi ortalama $18,96 \pm 14,95$ olarak bulundu.

Yaşa göre genel sağkalım durumuna bakıldığında 65 yaş ve altında genel sağkalım 52 ay (%95 GA, 30,805 - 73,195), 65 yaş üzeri GSK medyan 29 ay (%95 GA, 22,987 - 35,013) olarak görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi ($p=0,024$) (Tablo 9).

Çalışmaya alınan hastalarda sağkalıma etkili olan diğer demografik ve klinik özellikler aşağıdaki tabloda verilmiş olup istatistiksel anlamları p değeri olarak verilmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaya Ait Kişisel, Ailesel ve Demografik Özelliklerin Sağkalıma Etkisi

	Ortanca (Ay)	%95 GA	P
Yaş			
≥ 65	29	22,99 - 35,01	0,024
< 65	52	30,80 - 73,19	
Cinsiyet			
Kadın	37	16,12 - 57,88	0,854
Erkek	36	26,05 - 45,95	
Aile yapısı			
Çekirdek	50	26,73 - 73,27	0,526
Geniş	30	13,70 - 46,30	
Ailede kanser öyküsü			
Var	37	33,86 - 40,14	0,636
Yok	54	17,87 - 90,12	
Ailede DM öyküsü			
Var	48,76	37,29 - 60,24	0,346
Yok	36,00	29,20 - 42,80	
Beden Kitle İndeksi			
25 ≥	30	20,12 - 39,88	0,141
26<	50	34,70 - 65,29	
Sigara			
Evet	50	15,46 - 84,54	0,210
Hayır	37	35,35 - 38,64	
Ailede dr/hemşire			
Var	54,00	29,77 - 52,18	0,691
Yok	36,00	26,16 - 45,84	
Komorbid hastalık			
Var	35	24,83 - 45,17	0,145
Yok	52	38,21 - 65,78	
Ek malignite			
Var	15	12,11 - 32,89	0,971
Yok	37	29,20 - 44,79	
Aspirin kullanımı			
Evet	54	23,18 - 46,52	0,340
Hayır	36	28,96 - 43,03	

Tablo 11. Tümör Özelliklerinin Sağkalıma Etkisi

	Ortanca (Ay)	%95 GA	P
Tümör bölge			
Rektosigmoid	37,00	16,65 - 57,35	
İnen kolon	54,00	5,54 - 102,46	
Çıkan kolon	35,00	11,67 - 58,33	0,440
Transvers kolon	27,20	11,83 - 42,57	
Tümör histoloji			
Adenokarsinom	37,00	34,36 - 39,64	
Müsinöz	26,00	0,00 - 53,44	0,560
Taşlı yüzük hücreli	21	21,00 - 21,00	
Tümör grade			
İyi (grade 1)	37	24,74 - 49,26	
Orta (grade 2)	36	33,96 - 38,04	0,542
Kötü (grade 3)	52	48,80 - 55,20	

Tablo 12. Tanı Anındaki Laboratuvar Parametrelerinin Sağkalım Süresine Etkisi

	Ortanca (Ay)	%95 GA	P
Tanı anındaki CEA düzeyi			
Yüksek	29,00	20,60 - 37,40	
Normal	48,27	37,33 - 59,22	0,030
Tanı anındaki LDH düzeyi			
Yüksek	29,00	11,16 - 46,84	
Normal	37,00	26,97 - 47,02	0,016
Tanı anındaki ALP düzeyi			
Yüksek	23,00	11,13 - 34,87	
Normal	50,00	34,12 - 65,88	0,006
Tanı Anındaki Albumin Düzeyi			
Düşük	26,00	13,03 - 38,97	
Normal	37,00	20,95 - 53,05	0,053
Tanı anındaki Nötrofil düzeyi			
Yüksek	36,00	19,53 - 52,47	
Normal	30,00	19,21 - 40,79	
Düşük	52,00	51,03 - 57,96	0,102
Tanı anındaki Platelet düzeyi			
Yüksek	15,00	5,69 - 24,31	
Normal	37,00	28,55 - 45,45	0,022
Düşük	36,33	0,00 - 76,31	
K-RAS			
Pozitif	37	31,08 - 42,92	
Negatif	23	18,66 - 37,62	0,418

Tablo 13. Hastanın Tanı Sırasındaki Klinik Özelliklerin Sağkalım Süresine Etkisi

	Ortanca (Ay)	%95 GA	P
Ateş			
Var	30	14,34 - 45,66	0,676
Yok	37	34,19 - 39,80	
Gece terlemesi			
Var	26	11,20 - 40,79	0,277
Yok	37	34,26 - 39,74	
Kilo kaybı			
Var	30	19,38 - 40,62	0,190
Yok	50	27,60 - 72,40	
Performans Statusu			
0	54	38,98 - 69,02	0,001
1	23	9,92 - 36,08	
2	7	3,80 - 17,20	
Poliklinik takibi			
Düzenli	36	28,74 - 43,26	0,938
Düzensiz	54	22,94 - 55,01	

Çalışmaya alınan hastaların metastaz bölgesine göre sağkalım arasındaki ilişki Tablo 11’de gösterilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir.

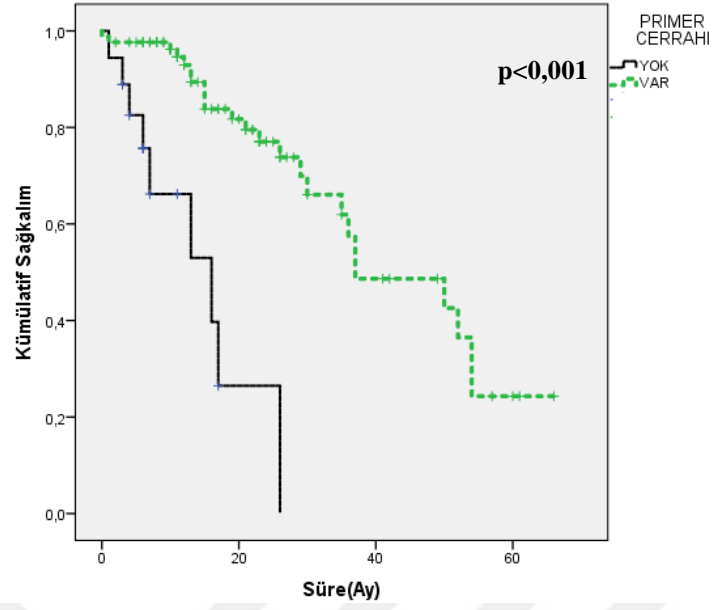
Tablo 14. Metastaz Bölgesinin Sağkalım Süresine Etkileri

	Ortanca	%95 GA	P
Karaciğer metastazı			
Var	36,00	28,06 - 43,93	0,119
Yok	46,28	32,85 - 59,72	
Akciğer metastazı			
Var	37	29,03 - 44,97	0,547
Yok	36	7,87 - 64,12	
Yumuşak doku/diğer			
Var	35	24,62 - 45,38	0,097
Yok	54	35,28 - 53,02	
Kemik metastazı			
Var	37,00	32,89 - 41,11	0,763
Yok	36,00	25,97 - 46,03	
Metastazektomi			
Var	37	27,56 - 46,44	0,445
Yok	35	17,85 - 52,14	

Tablo 15. Hastanın Almış Olduğu Tedavilerin Sağkalım Süresine Etkisi

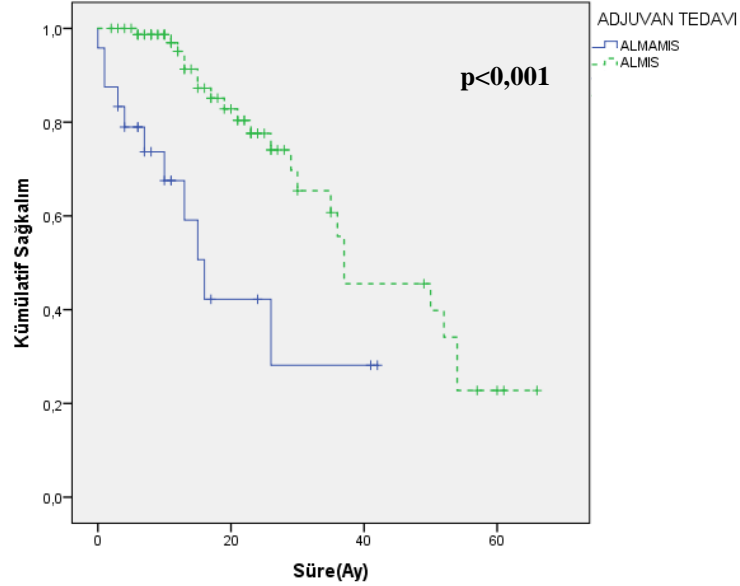
	Ortanca (Ay)	%95 GA	P
Primere cerrahi yapılmış mı?			
Yapılmış	37	19,73 - 54,27	<0,001
Yapılmamış	16	5,05 - 26,95	
Adjuvan tedavi			
Almış	37	19,42 - 54,58	<0,001
Almamış	16	11,38 - 20,62	
Hedefe yönelik tedavi			
Almış	37	34,35 - 39,65	0,010
Almamış	26	10,53 - 41,47	
Kombine kemoterapi			
Almış	37	34,23 - 39,78	0,033
Almamış	15	0,00 - 31,07	
Kaç sıra tedavi almış?			
1	26	13,63 – 38,37	0,110
2	50	31,60 – 68,40	
3	37	35,42 – 38,59	
1. Sıra Tedavi Alanlar (n=98)			
İrinotekan (n=35)	23	11,07 – 34,93	0,564
Oxaliptatin (n=58)	37	27,70 – 46,30	
Fluorourasil (n=5)	47,6	33,33 – 62,06	
2. Sıra Tedavi Alanlar (n=44)			
İrinotekan (n=38)			Yeterli sayıya ulaşamadığından istatistiksel değerlendirme yapılamadı.
Oxaliptatin (n=13)			
Fluorourasil (n=1)			
Panitumumab (n=1)			
Raltitrexed (n=1)			
3. Sıra Tedavi Alanlar (n=13)			
Regorafenib (n=6)			Yeterli sayıya ulaşamadığından istatistiksel değerlendirme yapılamadı.
Panitumumab (n=1)			
Raltitrexed (n=2)			
İrinotekan+Cetuximab (n=4)			
Radyoterapi			
Almış	35	19,55 - 50,45	0,994
Almamış	37	27,60 - 46,39	

Primere cerrahi yapılmış olan hastalarda medyan GSK süresi 37 ay olarak görülmüş olup yapılmamış hastalara oranla (medyan 16 ay) istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturdu ($p<0,001$).



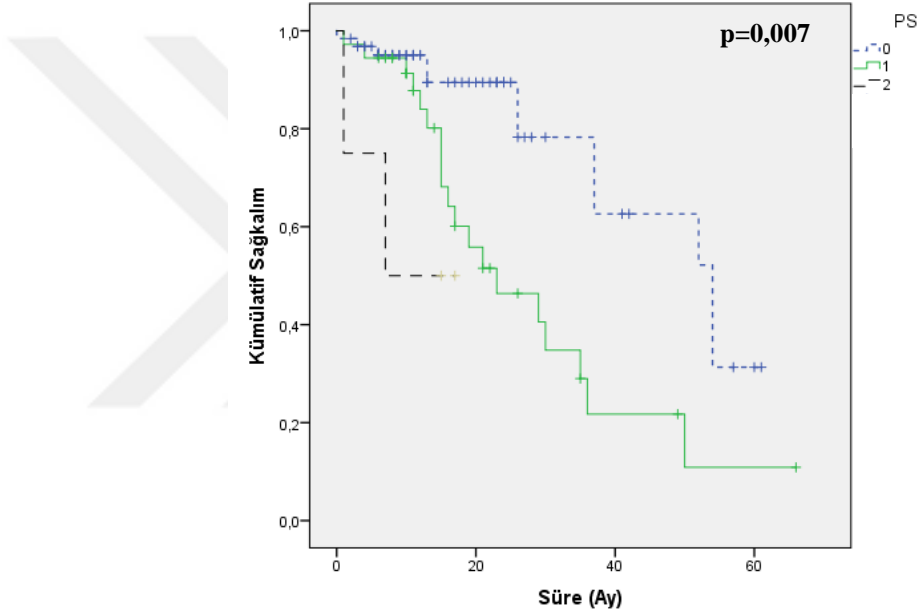
Şekil 4. Primere cerrahi durumu ile sağkalım eğrisi

Değerlendirmeye alınan hastalarda aynı zamanda adjuvan tedavi almış olan hastaların medyan sağkalım süresi 37 ay (%95 GA 19,42 - 54,58), almamış olan hastalarda medyan sağkalım süresi 16 ay (%95 GA 11,38 - 20,62) olarak görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$).



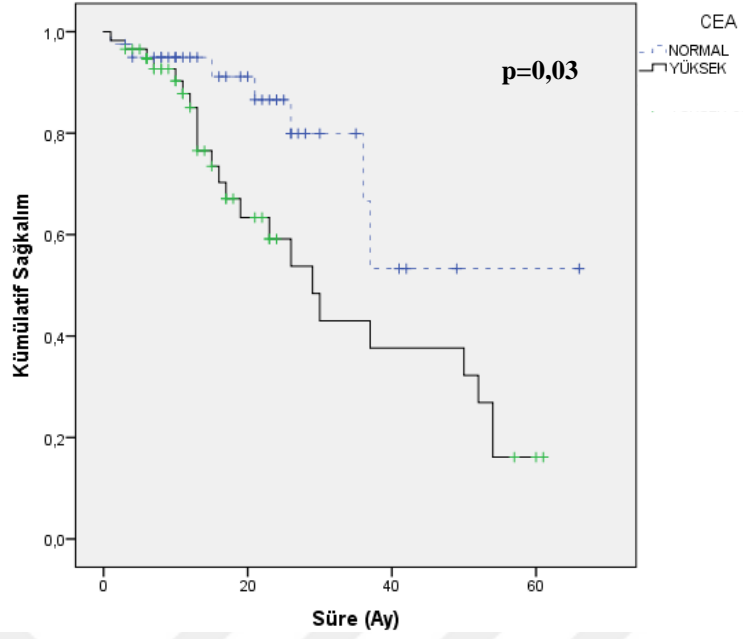
Şekil 5. Adjuvan tedavi ile sağkalım arasındaki ilişki

Çalışmada mevcut hastalar üzerinde tanı anındaki performans statusuna göre sağkalım değerlendirildi. Buna göre performans statusu 0 olan hastaların medyan sağkalım süresi 54 ay (%95 GA 38,98 - 69,02), performans statusu 1 olan hastalarda medyan sağkalım süresi 23 ay (%95 GA 9,92 - 36,08) ve performans statusu tanı anında 2 olan hasta grubunda medyan sağkalım süresi 7 ay (%95 GA 3,80 - 17,20) olarak saptanmış olup elde edilen veriler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). Sağkalım sürelerindeki artmış değişkenliğin sebebi performans statusu 0 ile 1 olanlar ve 0 ile 2 olan hastalar arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır ($p=0,007$).



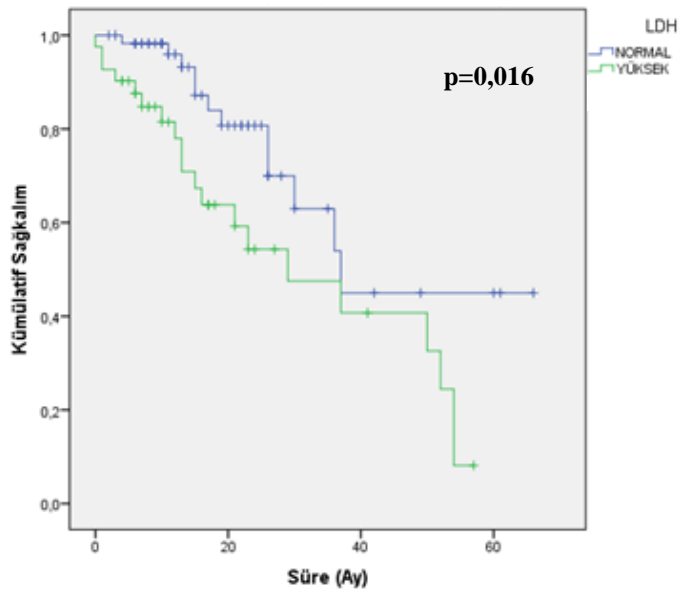
Şekil 6. Performans statusu ile sağkalım arasındaki ilişki

CEA değeri yüksek gelmiş olan hastaların medyan sağkalım süresi 29 ay (%95 GA 20,60 - 37,40), normal olan hastaların medyan sağkalım süresi 48,27 ay (%95 GA 37,33 - 59,22) olarak görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,03$).



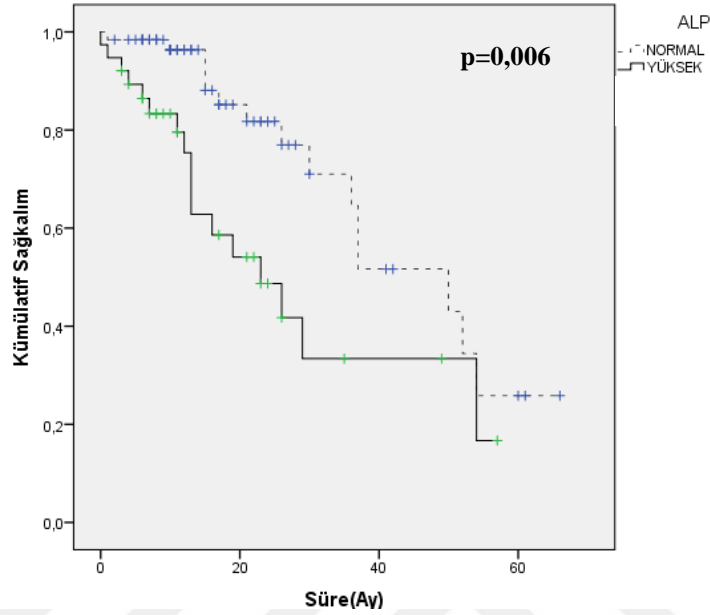
Şekil 7. CEA ile sağkalım arasındaki ilişki

Tanı anında LDH değeri yüksek gelmiş olan hastaların medyan sağkalım süresi 29 ay (%95 GA 11,16 - 46,84), normal olan hastaların medyan sağkalım süresi 37 ay (%95 GA 26,97 - 47,02) olarak görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,016$).



Şekil 8. LDH - sağkalım eğrisi

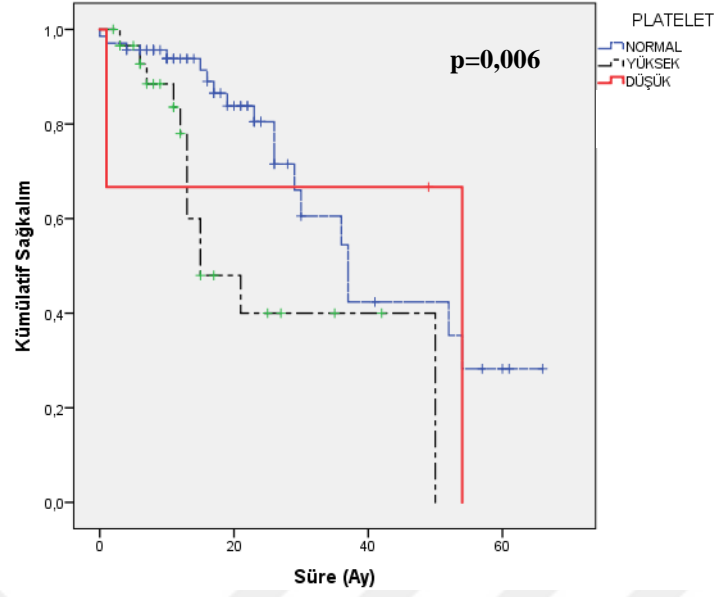
ALP değeri yüksek görülmüş hastaların medyan sağkalım süresi 23 ay (%95 GA 11,13 - 34,87), normal olan hastaların medyan sağkalım süresi 50 ay (%95 GA 34,12 - 65,88) olarak görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,006$).



Şekil 9. ALP ile sağkalım arasındaki ilişki

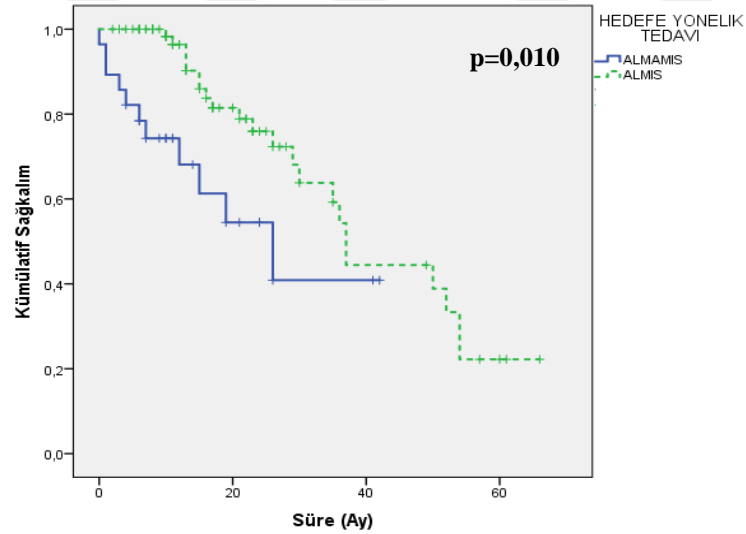
Tanı esnasında albumin değeri düşük gelmiş olan hastaların medyan sağkalım süresi 26 ay (%95 GA 13,03 - 38,97), normal olan hastaların medyan sağkalım süresi 37 ay (%95 GA 20,95 - 53,05) olarak görüldü ve anlamlıya yakın bir sonuç elde edildi ($p=0,053$).

Tanı anında platelet değeri yüksek gelmiş olan hastaların medyan sağkalım süresi 15 ay (%95 GA 5,69 - 24,31), normal olan hastaların medyan sağkalım süresi 37 ay (%95 GA 28,55 - 45,45) ve düşük gelmiş olanların medyan sağkalım süresi 36,33 ay (% GA 0,00 - 76,31) olarak görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,022$). Sağkalım sürelerindeki artmış değişkenliğin sebebi platelet değeri normal ve yüksek bulunmuş olan hastalar arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır ($p=0,006$).



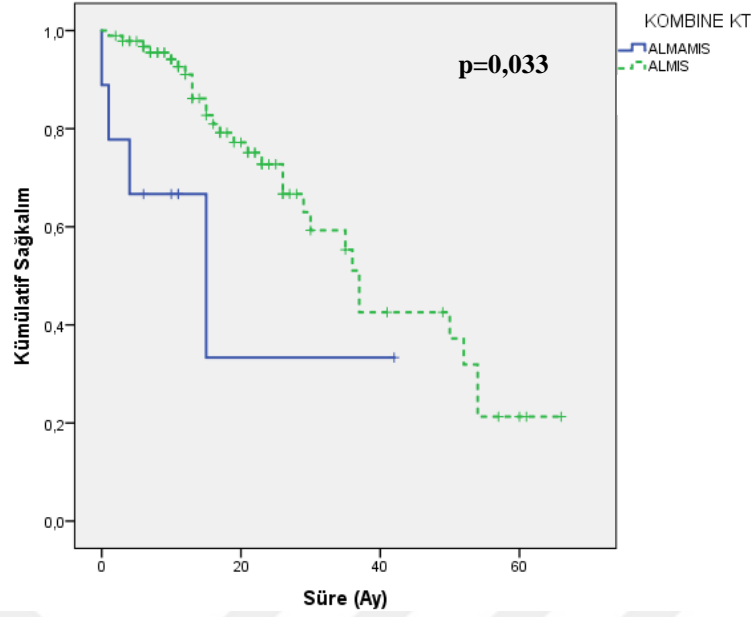
Şekil 10. Platelet ile sağkalım arasındaki ilişki

Hedefe yönelik tedavi alan kişilerde medyan sağkalım süresi 37 ay (%95 GA 34,35 - 39,65) olarak görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,010$).



Şekil 11. Hedefe yönelik tedavi ile sağkalım arasındaki ilişki

Kombine kemoterapi almış olan hastalarda medyan sağkalım 37 ay (%95 GA 34,23-39,78), almamış olan hastalarda 15 ay (%95 GA 0,00 - 31,07) olarak görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu.



Şekil 12. Kombine kemoterapi – sağkalım eğrisi

Univaryant analizlerde istatistiksel olarak tanı yaşı, tanı anındaki CEA düzeyi, hedefe yönelik tedavi, tedaviler sonrası metastaz boyut değişimi, primer cerrahi ve yüksek platelet değeri parametreleri multivaryant analize alındı (Tablo 13).

Tablo 16. Genel Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Çok Değişkenli Analizi

	%95 Güven Aralığı	Göreceli risk	P
Yaş	0,63 - 3,13	1,40	0,409
CEA düzeyi	0,79 - 5,62	2,11	0,135
Hedefe Yönelik Tedavi	0,21 - 1,19	0,50	0,117
Primere Yapılan Cerrahi	0,07 - 0,52	0,19	0,001
Platelet Değerinin Yüksek Olması	1,77 - 9,16	4,02	0,001

Cox regresyon analizine göre primere cerrahi yapılmayan grubun yapılan gruba göre daha fazla risk taşıdığı tespit edildi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). Trombosit sayısı başlangıçta yüksek olan grubun normal ve düşük olan gruba oranla 4,02 kat daha fazla risk taşıdığı görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0,001$). Tüm bunların yanında yaş, CEA düzeyi ve hedefe yönelik tedavi alma durumu çok değişkenli analizde risk açısından anlamlı olarak bulunmadı (sırasıyla $p=0,409$, $p=0,135$, $p=0,117$).

5. TARTIŞMA

KRK'lerde mortalite oranının %50'ye yakın olması nedeniyle, batı ülkelerinde kanserle alakalı ölümler arasında ikinci sırada yer almaktadır. Sıklık bakımından tüm dünyada dördüncü sırada görülen kolorektal kanserler hakkında 1990 senesinde 783.000 yeni vaka bildirilirken 2002 yılında bir milyon yeni vaka bildirilmiştir. Son yarım yüzyıl içerisinde insidansın giderek artmasına karşın, erken tanı ve tedavideki gelişmeler nedeniyle sağkalımda önemli bir ilerleme sağlanmıştır (153).

KRK'de prognostik faktörlerin değerlendirilmesinin hem metastaz hem de rekürrens durumunun belirlenmesi ve ayrıca tedavi planının düzenlenmesi açısından önemli olduğu görülmüştür (87). Biz de çalışmamızda metastatik kolorektal kanser tanısı almış olan 103 hasta üzerinde sağkalıma etkili olan faktörleri belirlemeyi amaçladık.

Literatüre baktığımızda sağkalıma etki eden çeşitli faktörler tanımlanmış olup bunlar arasında ilk olarak tanı yaşı karşımıza çıkmaktadır. Kolon kanseri görülme sıklığı 40 yaşından sonra giderek artmaktadır ve 60-75 yaş arası pik yapmaktadır (154-156). Fietkau ve ark.(157) tarafından 6016 hasta ile yapılan çalışmada, artan yaşla beraber kolon kanseri sıklığı artış gösterirken sağkalım oranlarında anlamlı fark saptanmadığı gösterilmiştir. Alıcı ve ark.(156) tarafından 466 hasta ile yapılan bir çalışmada 40 yaş öncesi ve sonrası gruplar arasında sağkalım açısından fark olmadığı gösterilmiştir. Küçüköner ve arkadaşlarının (158) yapmış olduğu tek merkezli çalışmada yaş grubuna göre sağkalım analizi incelendiğinde 60 yaş ve altında olan hasta grubunda genel sağkalımın 60 yaş üstü gruba kıyasla daha uzun olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da yaşa göre genel sağkalım analizinde 65 yaş ve altı olan grubun 65 yaş üzeri olan gruba göre daha uzun sağkalıma sahip olduğu istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur (sırasıyla 52 ay ve 29 ay).

Metastatik kolorektal kanser tanısı almış hastalar üzerinde yapılmış bazı çalışmalarda performans durumunun iyi olmasının, sağkalımı anlamlı şekilde olumlu etkilediği gösterilmiştir (159-161). Başka bir çalışmada ise performans skorunun 0 olmasının sağkalımın iyi olacağını öngörmede, bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir (162). Çalışmamızda mevcut hastalar üzerinde tanı anındaki

performans statusuna göre performans statusu 0 olan hastaların medyan sağkalım süresi 54 ay (%95 GA 38,98 - 69,02), performans statusu 1 olan hastalarda medyan sağkalım süresi 23 ay (%95 GA 9,92 - 36,08) ve performans statusu tanı anında 2 olan hasta grubunda medyan sağkalım süresi 7 ay (%95 GA 3,80 - 17,20) olarak saptanmış olup elde edilen veriler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Elde ettiğimiz bulgular literatür ile uyumlu olarak tespit edildi.

Bu çalışmamızda multivaryant analiz modelinde yaş, CEA düzeyi, hedefe yönelik tedavi alımı, primere yapılan cerrahi ve tanı anındaki platelet düzeyinin yüksek olması durumu karşılaştırılmıştır. Analiz sonucuna göre primere cerrahi yapılmayan grubun yapılan gruba göre daha fazla risk taşıdığı görüldü. Ek olarak trombosit sayısı başlangıçta yüksek olan grubun normal ve düşük olan gruba oranla daha fazla risk taşıdığı görüldü. Cook ve arkadaşlarının (163) yapmış oldukları bir çalışmada 1988 ile 2000 yılları arasında evre 4 kolorektal kanser hastaları değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlarda tüm yaş gruplarında sağkalım oranları primere cerrahi yapılan grupta yüksek görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (kolon kanseri olanlarda 11 aya 2 ay; rektum kanserinde 16 aya 6 ay).

Çalışmamızda primere cerrahi yapılmış olan hastalarda univaryant analizde medyan sağkalım süresi 37 ay olarak görülmüş olup cerrahi yapılmamış hastalara oranla (medyan 16 ay) istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturduğu görüldü. Bu sonuç literatür çalışmaları ile uyumlu idi. Moghimi Dehkordi ve arkadaşları (164) tarafından yapılmış bir çalışmada; primer tümöre yönelik cerrahi, tek değişkenli analizde sağkalım ile kuvvetli şekilde ilişkili bulunmuş ancak çok değişkenli analizde bu ilişki anlamlılığını sürdürememiştir ve bağımsız prognostik faktör olmadığı bildirilmiştir.

Hem tümör hem de stromal hücrelerden salınan bazı sitokinlerin birçok metastatik kolorektal hastalarda yüksek nötrofil sayısının görülmesine katkıda bulunduğu görülmektedir ve oluşan bu nötrofili durumu immunsupresif sonuçlarla karşımıza çıkmaktadır. Nötrofiliye sebep olan sitokinler VEGF-A, IL-1 beta ve IL-6'dır (165). Biz de çalışmamızda nötrofil sayısı ile sağkalım arasındaki ilişkiyi sorguladık ancak tek başına nötrofil sayısı ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir fark elde edemedik. Literatürde akciğer, böbrek, özofagus, mide ve kolon kanserlerinde trombositoz gelişimi hakkında bir çok çalışma vardır (166-169).

Akyıldız ve arkadaşları (170) tarafından yapılmış olan bir çalışmada 126 kolorektal kanserli hasta değerlendirilmiştir ve trombositoz 54 hastada (%42.8) saptanmıştır. Tümör evresi ile trombositoz arasında korelasyon saptanmış olup istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak mortalite oranı ile trombosit sayısı arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (170). Kanserde trombositozun patogenezi tam olarak aydınlatılamasa da patogeneze tümör hücrelerinden salgılanan IL-6, IL-1 gibi inflamatuvar sitokinlerle birçok mediyatörün majör rol oynadığı düşünülmektedir. IL-6'nın kemik iliğinden trombosit üretimini artıran trombopoietinin (TPO) karaciğerdeki sentezini artırarak trombositozu yol açtığı düşünülmekle beraber, trombositozla TPO miktarının korele olmadığını gösteren çalışmalar bu hipotezi tartışmalı hale getirmektedir (171, 172). Bizim çalışmamızda platelet değeri yüksek gelmiş olan hastaların medyan sağkalım süresi 15 ay, normal olan hastaların medyan sağkalım süresi 37 ay ve düşük gelmiş olanların medyan sağkalım süresi 36,33 ay olarak görüldü. Literatür ile uyumlu olarak platelet değeri yüksek gelen grupta sağkalım süresi belirgin azalmış idi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.

Tanı anında CEA değeri yüksek gelmiş olan hastaların medyan sağkalım süresi 29 ay (%95 GA 20,60 - 37,40), normal olan hastaların medyan sağkalım süresi 48,27 ay (%95 GA 37,33 - 59,22) olarak görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi. Literatür çalışmaları da bulgularımızı desteklemekte olup yapılan bir çalışmada 200 hastalık bir seride tanı anında kolorektal karsinom tanılı hastaların %43'ünde CEA düzeyi, %27'sinde de CA-19-9 düzeyi yüksek bulunmuştur (173). Bir çalışmada preoperatif CEA değeri yüksek olanlarda sağkalımın azaldığı ve preoperatif CEA'nın tümör, tümör invazyon derinliği, lenf nodu durumu, evre ve postoperatif nüks ile korele olduğu bildirilmiştir (174).

2006'da, Koukourakis ve ark. (175) tarafından yapılmış bir çalışmaya göre cerrahi rezeksiyon yapılmış kolorektal kanserde yükselmiş doku LDH-5 düzeyi kötü prognoz için çok güçlü bir bağımsız prediktif faktördür ve ek olarak serum LDH düzeyinin düşük olması da düşük tümör LDH-5 düzeyinin göstergesiydi. Ancak dokuda yükselmiş LDH-5 düzeyinin olguların sadece yarısında yükselmiş serum LDH seviyesine sebep olduğu tanımlanmıştır. Çalışmamızda da literatür araştırmamıza uygun şekilde tanı anında LDH değeri yüksek gelmiş olan hastaların

medyan sağkalım süresi 29 ay (%95 GA 11,16 - 46,84), normal olan hastaların medyan sağkalım süresi 37 ay (%95 GA 26,97 - 47,02) olarak görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi.

Meram ve ark. (176) tarafından yapılmış olan çalışmaya göre 24 kanserli hastanın serum alkalen fosfataz aktivite düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırılarak ölçülmüş olup belirgin olarak yükseldiği görülmüştür. Bizim çalışmamızda da ALP değeri yüksek gelmiş olan hastaların medyan sağkalım süresi 23 ay, normal olan hastaların medyan sağkalım süresi 50 ay olarak görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi.

Genel sağkalım süresindeki en belirgin artış, hedefe yönelik ilaçların daha yaygın kullanılması sonrasında görülmüş ve birçok çalışmada yaklaşık 30 ay gibi bir ortalama genel sağkalım süresinin elde edildiği belirtilmiştir (177). Çalışmamızda hedefe yönelik tedavi alan metastatik kolorektal kanser tanısı almış olan hastalarda medyan sağkalım süresi 37 ay (%95 GA 34,35 - 39,65) olarak görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Çalışmamızda kombine kemoterapi almış olan hastalarda medyan sağkalım 37 ay (%95 GA 34,23 - 39,78), almamış olan hastalarda 15 ay (%95 GA 0,00 - 31,07) olarak görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Nguyen ve Hwang'ın ileri yaştaki metastatik evre kolorektal kanserli hastalarda uygulanan tedavileri inceledikleri çalışmada (178) fluoropridinler, oxaliplatin, irinotekan ve hedefe yönelik terapiler değerlendirilmiş ve oxaliplatinin 5-FU ile kombinasyon rejimi olan FOLFOX 4 tedavisinin ilk aşamada kabul gören ve kullanılan en sık kemoterapi rejimi olduğu belirtilmiş olsa da, sonuç olarak hasta bazlı, hastanın yaş ve performans statusunun izin verdiği ölçüde kemoterapi rejimi seçilmesi önerilmiştir. Çalışmamızda kemoterapi alabilmiş 98 kişilik grup içerisinde 1. sıra tedavi almış olan hastaların 35'i (%35,7) irinotekan bazlı tedavi, 58'i (%59,2) oxaliplatin bazlı tedavi ve 5'i (%5,1) fluoropiridin bazlı tedavi almış olup oksaliplatin bazlı rejim alanlarda medyan sağkalım 37 ay, irinotekan bazlı rejim alanlarda medyan sağkalım 23 ay ve fluoropiridin bazlı rejim alanlarda medyan değer elde edilememiş olup ortalama sağkalım 47,67 ay olarak bulundu. Elde ettiğimiz sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı çıkmamıştır. 2. sıra ve 3. sıra tedaviler için de hasta sayısı yeterli olmadığından karşılaştırma yapılamadı.

Ailede kolorektal kanser bulunması bir risk faktörüdür. Rozen ve arkadaşlarının yapmış olduğu 471 kişilik bir çalışmada birinci derece bir akrabada kolorektal kanser bulunmasıyla risk 1,7 kat artarken, ikiden fazla akrabada kolorektal kanser bulunduğunda risk 2,7 kat ve 45 yaş altı akrabalarda kolorektal kanser varlığında 5,3 kat arttığı tespit edilmiş (179, 180). Bizim çalışmamızda ailede malignite öyküsü olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı bir sağkalım farkı mevcut değildi. Ancak çalışmamızda aile öyküsünde kolon kanseri vakası olan hasta sayısı yalnızca 8 kişi olduğundan karşılaştırma yapılamadı.

Kolon kanserleri erkeklerde biraz daha sık görülmektedir (154, 181). Han-Shiang ve arkadaşları (182) tarafından 2082 hasta üzerinde yapılmış olan çalışmada erkek cinsiyetin kötü prognostik faktör olduğu belirtilmiştir. Ancak yapılan çalışmaların çoğunda cinsiyetler arasında prognoz açısından anlamlı bir farklılık bulunmadığı görülmüştür. Yine Asaad ve ark. (183) tarafından evre II kolon kanseri tanımlı hastalarda yapılan bir çalışmada, erkek cinsiyetin kötü prognostik faktör olduğunu bildirmiştir. Ancak çalışmaların çoğunda erkek ve kadın cinsiyet arasında prognoz açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadığı görülmüştür (184, 185). Bizim yaptığımız çalışmada da sağkalım analizinde cinsiyete göre anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Lau Caspar Thygesen ve arkadaşlarının yapmış oldukları 2008 yılındaki bir çalışmada BMI > 22.5 olan hasta grubunda kolon kanseri riskinin önemli ölçüde artmış olduğu bulunmuştur (186). Bizim çalışmamızda beden kitle indeksine göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. Artan kanıtlar diabetes mellitusun kolorektal kanser tanısında yüksek risk ile ilişkili olduğunu göstermektedir (187-189). Bizim yaptığımız çalışmada ailede diyabet tanısı almış olan metastatik kolorektal kanseri tanımlı hastalara bakılmış olup aile öyküsü olan ile olmayan grup arasında anlamlı bir sağkalım farkı saptanmadı. Sigara kullanım durumuna baktığımızda Moghimi-Dehkordi ve ark. (164) sigara kullanımının sağ kalımla ilişkisinin bulunmadığını bildirmiştir. Bunun yanında Türkoğlu ve ark. (190) tarafından yapılmış olan çalışmada sigaranın genel sağkalım süresi ile anlamlı ilişkisi bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda sigara içen grup ile içmeyen grup arasında sağkalım süresi bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Müsinöz karsinomlar içinde taşlı yüzük hücreli türü daha agresif seyretmektedir (191). Han-Shiang ve ark. (182) tarafından 2082 vaka ile yapılan çalışmada müsinöz karsinomların müsinöz olmayanlara göre daha kötü prognozla ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda tümör histolojik tipinin sağkalım üzerinde anlamlı değişikliğe sahip olmadığını gördük. Histolojik derecenin sağkalıma etkili bir faktör olduğu belirlenmiştir (7). Cohen ve arkadaşlarının (192) yaptığı bir çalışmada histolojik grade anlamlı prognostik faktör olarak tespit edilmiştir. Buna benzer şekilde Mekele ve ark. (193) tarafından 50 yaş öncesi hastalarda prognostik faktörlerin araştırıldığı çalışmada, histolojik grade, lokal rekürrens ve genel sağkalım için anlamlı bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmuştur. Ancak grade ile prognoz arasında ilişki olmadığı belirtilen çalışmalar da mevcuttur. Bunlardan Wang ve arkadaşlarının (194) yaptığı çalışmada lenf nodu pozitif hastalarda prognostik faktörler araştırılmış ve grade durumunun prognoza etkili olmadığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da histolojik grade durumunun sağkalım üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı görüldü.

Literatürde kolorektal kanserlerin %31'nin rektum, %69'nun diğer segmentlere yerleştiği belirtilmektedir (195, 196). İzbul ve ark. (197) tarafından yapılan çalışmada sol kolon kanserleri %76.93, sağ kolon kanserleri %23.07 oranında tespit edilmiştir. Gelişmiş ülkelerde bu oranın terse dönmeye başladığı ve sağ kolon kanser insidansının arttığı belirtilmektedir (198, 199). Bizim çalışmamızda da rektosigmoid bölge tümörleri %42, sol kolon %27, sağ kolon %26 ve %5 transvers kolon olarak görüldü. Literatürde sol kolon veya sağ kolon tümörlerinin daha iyi prognoza sahip olabileceğini bildiren çeşitli çalışmalar varsa da; primer tümörün yerleşim yerinin prognoz üzerine etkisi olduğu konusu kesinlik kazanmamıştır (155). Örnek verecek olursak Burton ve ark. (200) tarafından yapılan bir çalışmada 4 yıllık sağkalım oranlarının sağ (%57) ve sol kolon (%52,5) kanserleri arasında anlamlı farklılık göstermediği görülmüştür. Biz de çalışmamızda tümör yerleşim yerinin sağkalım ile ilişkisine baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yakalayamadık.

Tanı anında ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı olan hastalarla semptomu olmayan hastaları ayrı ayrı karşılaştırdığımızda anlamlı sağkalım farkı görülmedi. M.F. De Marco ve arkadaşlarının (201) yapmış olduğu çalışmada kısa süreli

sağkalım üzerinde (özellikle 70 yaş ve üzeri kolorektal kanser tanısı almış erkeklerde) komorbiditenin olumsuz yönde etki gösterdiği bulunmuştur. Bizim çalışmamızda komorbid hastalığı olan metastatik kolorektal kanser tanısı almış hastalarda medyan sağkalım süresi 35 ay, komorbid hastalığı olmayanlarda 52 ay olarak görülmüş olup istatistiksel olarak bu fark anlamlı bulunmamıştır.

Birçok çalışmada uzun süreli ve düzenli aspirin kullanımı ile kanser riskinde büyük bir azalma meydana geldiği belirtilmektedir (202-205). Düşük doz aspirin kullanılan iki çalışmada güçlü bir protektif etki gösterilememiştir (206). Klinik vaka kontrollü çalışmalarda aspirin ve diğer nonsteroidal antiinflatuar ilaçları alanlarda, almayanlara göre kolorektal kanserle ilişkili mortalitede % 40-50 azalma olduğu gösterilmiştir (207-209). Bizim çalışmamızda aspirin kullanan hasta grubunda medyan sağkalım süresi 54 ay, kullanmayan hastalarda medyan sağkalım süresi 36 ay olarak görülmüş olup elde ettiğimiz sonuçlar anlamlı bir fark teşkil etmiyordu.

Heys ve arkadaşlarının (210) yapmış olduğu çalışmada kolorektal kanser tespit edilmiş 431 hastada serum albumininin sağkalımda bağımsız bir prognostik faktör olduğu görülmüştür. Taivan'da yapılan bir çalışmada küratif cerrahi yapılan 3849 kolon kanseri tanılı hastada hipoalbuminemi hem lokalize (stage 1 ve stage 2) hem de lokal ileri kanser için postoperatif mortalitenin daha yüksek oranda olduğunu göstermektedir (211). Boonpipattanapong ve ark. (212) tarafından yapılan çalışmada yine benzer şekilde operasyon öncesi bakılan albumin düzeyi 3,5 gr/dl altında olan hastalarda, albumin düzeyi 3,5 gr/dl üzerinde olan hastalara göre prognoz daha kötü olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da albumin değeri düşük gelmiş olan hastaların medyan sağkalım süresi 26 ay, normal olan hastaların medyan sağkalım süresi 37 ay olarak görüldü ve anlamlıya yakın bir sonuç elde edildi.

Patanaphan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hem tanı anında metastatik olanlarda hem de takipte metastatik olanlarda en sık metastaz bölgesinin karaciğer olduğu bildirilmiştir (104). Ayrıca aynı çalışmada sağkalımı en olumsuz şekilde etkileyen metastaz bölgesinin beyin metastazı olduğu (5,5 ay), ve bunu karaciğer metastazının izlediği (9 ay) bildirilmiştir. Multiple metastazı olanlarda ise GSK 10 ay olarak bildirilmiştir (213). Çalışmamızda karaciğer metastazı olan hastalarda medyan sağkalım 36 ay, akciğer metastazı olanlarda 37 ay, yumuşak

doku/diğer metastaz durumu olan hastalarda medyan sağkalım 35 ay, kemik metastazı olanlarda medyan sağkalım 37 ay olarak görülmüştür ve kendi aralarında anlamlı sağkalım farkı elde edilmemiştir. Literatürde metastazektominin sağkalımı iyileştirdiğini gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda kolorektal kanserlerde karaciğer ve akciğer metastazektomilerinin sağkalımı anlamlı olarak iyileştirdiği bildirilmiştir (214-216). Çalışmamızda metastazektomi yapılmış olan hastalar ile yapılmamış hastalar arasında anlamlı bir sağkalım farkı elde edilemedi.

Kolorektal kanserlerde K-RAS mutasyonu ile ilgili yapılmış çalışmaların en önemlilerinden olan Christos ve arkadaşlarının bir çalışmasında K-RAS mutasyonu negatif “wild type” hastalarda, cetuximab monoterapisi ile destek tedavisine göre sağkalımda anlamlı iyileşmeler gösterilmiştir. Sadece destek tedavisi alan hastalarda ise K-RAS durumu ile sağkalım süreleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Bu durum K-RAS’ın sağkalım üzerine olan etkisinin tedaviye bağımlı olduğu belirtilmiştir (217). Bizim çalışmamızda K-RAS pozitif olan hastalarda medyan sağkalım 37 ay, negatif olan hastalarda 23 ay olarak görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

Çalışmamızda birçok klinik ve sosyodemografik faktörde gerek sağkalım gerekse metastaz ilerleme ve boyut değişikliği açısından belirli değerlendirmelerde bulunmuş olduk. Daha kapsamlı yapılacak çalışmalarla kolon kanserindeki prognostik faktörlerin önemi aydınlığa kavuşacaktır.

6. SONUÇLAR

- Çalışmamızda cox regresyon analizine göre primere yönelik cerrahi yapılmış olan hastalarda sağkalımın yapılmayanlara oranla daha uzun olduğu bağımsız risk faktörü olarak tespit edildi. Aynı şekilde tanı sırasında trombosit sayısı başlangıçta yüksek olan grupta diğerlerine göre sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu hem univaryant hem de multivaryant analizde anlamlı olarak bulundu.
- Cox regresyonunda anlamlı olarak bulunmayan ancak univaryant analizlerde istatistiksel olarak anlamlı olarak görülen prognostik faktörler; hedefe yönelik tedavi alımı, performans statusunun tanı anında düşük skorda olması; tanı anındaki CEA, LDH ve ALP değerinin normal olması, kombine kemoterapi alımı ile hastanın adjuvan tedavi almış olmasıydı ve bu hastalarda sağkalımın daha uzun olduğu tespit edildi.
- Çalışmaya alınmış olan hastalarda cinsiyet, aile yapısı, yaşanılan yer, ailede kanser öyküsü, ailede diyabet öyküsü, ailede sağlık personeli varlığı ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ek olarak tümör bölgesi, histolojisi ve gradı sağkalım açısından anlamlı fark oluşturmamıştır.
- Aspirin kullanımı, komorbidite varlığı, sigara kullanımı, ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, beden kitle indeksi, metastaz bölgesi, metastazektomi yapılma durumu, radyoterapi alım durumu, K-RAS mutasyon analizi; tanı sırasındaki lipit düzeyleri, albumin seviyesi, beyaz küre sayısı, bazofil ve nötrofil düzeyi ile sağkalım arasında ilişki bulunamadı.
- İlk sıra tedavide oksaliptatin, irinotekan ve fluoropiridin bazlı kemoterapi rejimleri almış hastalar olmak üzere 3 grup belirlendi ve bunlar arasında sağkalım farkı değerlendirildi. İstatistiksel analiz sonucunda anlamlı bir fark görülmedi.
- Çalışmamızda prognostik faktörlerin sağkalım üzerinde önemli bir yere sahip olduğu görülmekte olup bu bağlamda daha kapsamlı randomize çalışmaların yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Karaca H, Berk V, İnanç M, Dikilitaş M, Özkan M. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na 2006-2009 yılları arasında başvuran kanser hastalarının epidemiyolojik değerlendirmesi. Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences). 2011;20:1-8.
2. Araştırması AY. TC Başbakanlık Aile ve Sosyal Araştırmalar Genel Müdürlüğü. Ankara. 2006;2010.
3. Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü. Türkiye Kanser Verilerinden Yararlanarak Çernobil Kazasının Karadeniz Bölgesi Etkilerinin Değerlendirilmesi Yayınlanmamış Çalışma ve Değerlendirme Raporu. 2005.
4. Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. Modern Pathology. 2003;16(4):376-88.
5. Chapuis P, Dent O, Fisher R, Newland R, Pheils M, Smyth E, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. British journal of surgery. 1985;72(9):698-702.
6. Ryan R, Gibbons D, Hyland J, Treanor D, White A, Mulcahy H, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. Histopathology. 2005;47(2):141-6.
7. Sökmen S. Kolorektal Kanserde Prognoz. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery. 2004;9(1):57-64.
8. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, Glimelius B, Poston G, Rougier P, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. Annals of Oncology. 2009;20(6):985-92.
9. Libutti S, Saltz L, Tepper J. Colon Cancer In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer Principles & Practice of Oncology. 8th. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 1285-301.
10. Buğra D. Kolon, Rektum, Anal Bölge Anatomisi. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery. 2004;9(1):1-10.
11. Buğra D. Kolon Anatomisi. Alemdaroğlu K AT, Buğra D (Editörler). 2003.s.21-30. Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları.
12. Müjde S. Risk Temelli Tarama Önerileri ve Cerrahi Yaklaşımlar. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Oncology Special Topics. 2013;6(3):14-9.

13. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 1999;49(1):33-64.
14. WHO, IARC, GLOBOCAN. Erişim Adresi: <http://globocaniarcfr/factsheetasp>. Erişim Tarihi: 03 Haziran 2013.
15. Boyle P, Levin B. *World cancer report 2008*: IARC Press, International Agency for Research on Cancer; 2008.
16. Society AC. *Colorectal Cancer Facts & Figures 2011-2013*. American Cancer Society Atlanta, GA; 2011.
17. Türkiye İstatistik Kurumu, Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2010, 2011 ve 2012. 2016.
18. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M. GLOBOCAN, cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base no. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. 2012.
19. 2013 Yılı Türkiye Kanser İstatistikleri. <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri/1793-2013-yılı-türkiye-kanser-istatistikleri.html> Erişim Tarihi: 20 Eylül 2016
20. Ferlitsch M, Reinhart K, Pramhas S, Wiener C, Gal O, Bannert C, et al. Sex-specific prevalence of adenomas, advanced adenomas, and colorectal cancer in individuals undergoing screening colonoscopy. *JAMA*. 2011;306(12):1352-8.
21. Meydan N. Moleküler Patogenetik Mekanizmalar ve Kalıtsal Kolorektal Kanser Sendromları. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Oncology Special Topics*. 2013;6(3):6-13.
22. Fund WCR, Research AIfC. *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective*: Amer Inst for Cancer Research; 2007.
23. Ries L, Krapcho M, Stinchcomb D, Howlader N, Horner M, Mariotto A, et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2005*. via http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005. Cited; 2008.
24. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clinics in colon and rectal surgery*. 2009;22(04):191-7.
25. Society AC. http://www.cancer.org/docroot/STT/stt_0.asp. Accessed May 26, 2009. *Colorectal Cancer Facts and Figures Special Edition*. 2005.
26. O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, Etzioni DA. Rates of colon and rectal cancers are increasing in young adults. *The American Surgeon*. 2003;69(10):866.

27. O'Connell JB, Maggard MA, Livingston EH, Cifford KY. Colorectal cancer in the young. *The American journal of surgery*. 2004;187(3):343-8.
28. Fairley TL, Cardinez CJ, Martin J, Alley L, Friedman C, Edwards B, et al. Colorectal cancer in US adults younger than 50 years of age, 1998–2001. *Cancer*. 2006;107(S5):1153-61.
29. Beck DE, Roberts PL, Rombeau JL, Stamos MJ, Wexner SD. Colorectal cancer: epidemiology, etiology, and molecular basis. *The ASCRS Manual of Colon and Rectal Surgery*: Springer; 2009. p. 463-84.
30. Bonithon-Kopp C, Kronborg O, Giacosa A, R ath U, Faivre J, Group ECPOS. Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial. *The Lancet*. 2000;356(9238):1300-6.
31. Sariođlu S. Kolorektal karsinogenezis. *Turkiye Klinikleri J Surgery*. 2004;9(1):20-4.
32. Slattery ML, Potter JD, Samowitz W, Schaffer D, Leppert M. Methylenetetrahydrofolate reductase, diet, and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 1999;8(6):513-8.
33. Rektum BAK. Anal B lge Hastalıkları.(ed) Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D. Soliter Rektal  lser Ajans Plaza Ltd Şti İstanbul. 2004;22:395-419.
34. Sayek İ. Kolon-Rektum Kanserleri. *Temel Cerrahi*, Ankara, G neŐ Kitabevi. 2004:1243-50.
35. De Jong AE, Morreau H, Nagengast FM, Mathus-Vliegen EM, Kleibeuker JH, Griffioen G, et al. Prevalence of adenomas among young individuals at average risk for colorectal cancer. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(1):139-43.
36. Lee K-J, Inoue M, Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S, et al. Physical activity and risk of colorectal cancer in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-based prospective study. *Cancer Causes & Control*. 2007;18(2):199-209.
37. Bazensky I, Shoobridge-Moran C, Yoder LH. Colorectal cancer: an overview of the epidemiology, risk factors, symptoms, and screening guidelines. *Medsurg Nursing*. 2007;16(1):46.
38. Campbell PT, Cotterchio M, Dicks E, Parfrey P, Gallinger S, McLaughlin JR. Excess body weight and colorectal cancer risk in Canada: associations in subgroups of clinically defined familial risk of cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2007;16(9):1735-44.

39. Zisman AL, Nickolov A, Brand RE, Gorchow A, Roy HK. Associations between the age at diagnosis and location of colorectal cancer and the use of alcohol and tobacco: implications for screening. *Archives of internal medicine*. 2006;166(6):629-34.
40. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134(2):388-95. e3.
41. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instability in colorectal cancers. *Nature*. 1997;386(6625):623-7.
42. Bakhoun SF, Compton DA. Chromosomal instability and cancer: a complex relationship with therapeutic potential. *The Journal of clinical investigation*. 2012;122(4):1138-43.
43. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *New England Journal of Medicine*. 1988;319(9):525-32.
44. Kikuchi-Yanoshita R, Konishi M, Ito S, Seki M, Tanaka K, Maeda Y, et al. Genetic changes of both p53 alleles associated with the conversion from colorectal adenoma to early carcinoma in familial adenomatous polyposis and non-familial adenomatous polyposis patients. *Cancer Research*. 1992;52(14):3965-71.
45. Messerini L, Mori S, Zampi G. Pathologic features of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Tumori*. 1995;82(2):114-6.
46. Merok M, Ahlquist T, Røyrvik E, Tufteland K, Hektoen M, Sjø O, et al. Microsatellite instability has a positive prognostic impact on stage II colorectal cancer after complete resection: results from a large, consecutive Norwegian series. *Annals of oncology*. 2013;24(5):1274-82.
47. Des Guetz G, Schischmanoff O, Nicolas P, Perret G-Y, Morere J-F, Uzzan B. Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis. *European journal of cancer*. 2009;45(10):1890-6.
48. Powell SM, Zilz N, Beazer-Barclay Y, Bryan TM, Hamilton SR, Thibodeau SN, et al. APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. *Nature*. 1992;359(6392):235-7.
49. Lynch HT, Watson P, Lanspa SJ, Marcus J, Smyrk T, Fitzgibbons Jr RJ, et al. Natural history of colorectal cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II). *Diseases of the colon & rectum*. 1988;31(6):439-44.

50. Sachse C, Smith G, Wilkie MJ, Barrett JH, Waxman R, Sullivan F, et al. A pharmacogenetic study to investigate the role of dietary carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Carcinogenesis*. 2002;23(11):1839-50.
51. Malazgirt Z. Kolon Kanseri Etyolojisi. Genel Cerrahi Nobel Tıp Kitabevi İstanbul. 1996:371-72.
52. Itoh H, Ohsato K. Turcot syndrome and its characteristic colonic manifestations. *Diseases of the Colon & Rectum*. 1985;28(6):399-402.
53. Paraf F, Jothy S, Van Meir E. Brain tumor-polyposis syndrome: two genetic diseases? *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15(7):2744-58.
54. Topuz E, Aykan F. Sindirim Sistemi Kanserleri. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitü Yayınları. 1998:373-475.
55. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz–Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1447-53.
56. Howe JR, Mitros FA, Summers RW. The risk of gastrointestinal carcinoma in familial juvenile polyposis. *Annals of Surgical Oncology*. 1998;5(8):751-6.
57. Kumar V, Robbins S, Cotran. *Temel Patoloji*. 2000:505-14.
58. Majerus E, Birnbaum E, Picus J. Colorectal Malignancies. In: Govindan R, Arquette M (Eds.). *The Washington Manual of Oncology*. Philadelphia: Lippincott WW; 2002.
59. Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW, Schaid DJ, Siems DM, Lindor NM. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology*. 1998;115(5):1079-83.
60. Gillen C, Andrews H, Prior P, Allan R. Crohn's disease and colorectal cancer. *Gut*. 1994;35(5):651-5.
61. Özbal AN, Karahasanoğlu T, Alemdaroğlu K, Akçal T, D B. Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. *Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği*. 2003:421-5.
62. Fauci AS. *Harrison's principles of internal medicine*: McGraw-Hill, Medical Publishing Division; 2008. 573-8 p.
63. Dennis A, Casciato MD, Mary C, MD T. *Manual of Clinical Oncology*. 2008:203-4.
64. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 2008;17th edition:576.

65. Bernie T, Les I, Paul G, Jan K, David W, Chris S. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemocult. *Bmj*. 1998;317(7158):559-65.
66. Lieberman D. Progress and challenges in colorectal cancer screening and surveillance. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2115-26.
67. Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: scientific review. *Jama*. 2003;289(10):1288-96.
68. Pignone M, Rich M, Teutsch SM, Berg AO, Lohr KN. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2002;137(2):132-41.
69. Van Gossum A, Munoz-Navas M, Fernandez-Urien I, Carretero C, Gay G, Delvaux M, et al. Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(3):264-70.
70. Gillespie J, Kelly B. Double contrast barium enema and colorectal carcinoma: sensitivity and potential role in screening. *The Ulster medical journal*. 2001;70(1):15.
71. Iyer RB, Silverman PM, DuBrow RA, Charnsangavej C. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of colorectal cancer. *American Journal of Roentgenology*. 2002;179(1):3-13.
72. Horton KM, Abrams RA, Fishman EK. Spiral CT of Colon Cancer: Imaging Features and Role in Management 1. *Radiographics*. 2000;20(2):419-30.
73. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2013;63(1):11-30.
74. Kemal A, Çiledağ N. Multidedektör BT kolonografi ve sanal kolonoskopi. *Endoskopi Dergisi*. 2009;17(2):99-104.
75. de Gonzalez AB, Kim KP, Yee J. CT colonography: perforation rates and potential radiation risks. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 2010;20(2):279-91.
76. Özsunar Y, Coskun G, Delibaş N, Uz B, Yükselen V. Diagnostic accuracy and tolerability of contrast enhanced CT colonoscopy in symptomatic patients with increased risk for colorectal cancer. *European journal of radiology*. 2009;71(3):513-8.
77. Sambrook A, Mcateer D, Yule S, Phull P. MR colonography without bowel cleansing or water enema: a pilot study. *The British journal of radiology*. 2014;921-4.

78. Keeling AN, Morrin MM, McKenzie C, Farrell RJ, Sheth SG, Ngo L, et al. Intravenous, contrast-enhanced MR colonography using air as endoluminal contrast agent: Impact on colorectal polyp detection. *European journal of radiology*. 2012;81(1):31-8.
79. Luo M-y, Liu L, Yan F-h, Shen J-z, Yao L-q, Zhou K-r. Preliminary study on MR colonography with air enema in detection of colorectal neoplasms. *Chinese medical journal*. 2010;123(18):2527-31.
80. Haykir R, Karaköse S, Karabacakoğlu A, Kayaçetin E, Sahin M. Detection of colonic masses with MR colonography. *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2006;17(3):191-7.
81. De Wijkerslooth T, Bossuyt P, Dekker E. Strategies in screening for colon carcinoma. *Neth J Med*. 2011;69(3):112-9.
82. Fabbri C, Cirocchi R, Rossi P, Mazieri M, Pacifici A, Volpi G, et al. Surgery of local recurrence in rectal cancer. *Minerva chirurgica*. 1996;52(1-2):21-4.
83. Hutter RV. At Last—Worldwide Agreement on the Staging of Cancer: Presidential Address. *Archives of Surgery*. 1987;122(11):1235-9.
84. Edge S. American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society. *AJCC cancer staging handbook: from the AJCC cancer staging manual*. Springer, New York. 2010;19:718.
85. AM C, BD M, RL S. Colon cancer. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, Eds JB Lippincott Co, Philadelphia. 1993;4th ed:929.
86. İ S. 1991. Temel Cerrahi, Ankara, Güneş Kitabevi. *Kolorektal Kanserler*:830-9.
87. Altekruse S, Kosary C, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. *SEER cancer statistics review, 1975-2007*. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2010;7.
88. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer: College of American Pathologists consensus statement 1999. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2000;124(7):979-94.
89. Libutti SK, Saltz LB, Willett CG. Cancer of the colon. DeVita, Hellman and Rosenberg's *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 2011:1084-141.
90. Kopetz S, Freitas D, Calabrich AF, Hoff PM. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *Oncology*. 2008;22(3):260-70.

91. Fenoglio-Preiser C, Lantz P, Listrom M, Davis M, Rilke F. The non-neoplastic large intestine. *Gastrointestinal pathology* Raven Press, New York, NY. 1989:619-727.
92. Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 1997;185(1):55-9.
93. Ozawa T, Ishihara S, Kawai K, Nozawa H, Yamaguchi H, Kitayama J, et al. Prognostic Significance of Preoperative Serum Carbohydrate Antigen 19-9 in Patients With Stage IV Colorectal Cancer. *Clinical colorectal cancer*. 2016.
94. Stikma J, Grootendorst DC, van der Linden PWG. CA 19-9 As a Marker in Addition to CEA to Monitor Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*. 2014;13(4):239-44.
95. Uyanık Ö. Kolorektal Kanserde Prognostik Faktörler. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Oncology Special Topics*. 2013;6(3):22.
96. Younes M, Katikaneni PR, Lechago J. The value of the preoperative mucosal biopsy in the diagnosis of colorectal mucinous adenocarcinoma. *Cancer*. 1993;72(12):3588-92.
97. Messerini L, Palomba A, Zampi G. Primary signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum. *Diseases of the colon & rectum*. 1995;38(11):1189-92.
98. De Bruine A, Wiggers T, Beek C, Volovics A, Von Meyenfeldt M, Arends J, et al. Endocrine cells in colorectal adenocarcinomas: incidence, hormone profile and prognostic relevance. *International journal of cancer*. 1993;54(5):765-71.
99. Thibodeau SN, French AJ, Cunningham JM, Tester D, Burgart LJ, Roche PC, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer: different mutator phenotypes and the principal involvement of hMLH1. *Cancer Research*. 1998;58(8):1713-8.
100. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science*. 1993;260(5109):816-9.
101. Ioana M, Angelescu C, Burada F, Mixich F, Riza A, Dumitrescu T, et al. MMR gene expression pattern in sporadic colorectal cancer. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2010;19(2):155-9.
102. Eklöf V, Wikberg ML, Edin S, Dahlin A, Jonsson B-A, Öberg Å, et al. The prognostic role of KRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN in colorectal cancer. *British journal of cancer*. 2013;108(10):2153-63.

103. Lièvre A, Bachet J-B, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(3):374-9.
104. Phipps AI, Buchanan DD, Makar KW, Win AK, Baron JA, Lindor NM, et al. KRAS-mutation status in relation to colorectal cancer survival: the joint impact of correlated tumour markers. *British journal of cancer*. 2013;108(8):1757-64.
105. Van Cutsem E, Lang I, D'haens G, Moiseyenko V, Zaluski J, Folprecht G, et al., editors. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. *ASCO Annual Meeting Proceedings*; 2008.
106. Tjandra JJ, Kilkenny JW, Buie WD, Hyman N, Simmang C, Anthony T, et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum*. 2005;48(3):831-43.
107. Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Trotti A. *Cancer staging manual*. American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th ed New York: Springer. 2010.
108. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93(8):583-96.
109. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault PP, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *Journal of the American College of Surgeons*. 2000;191(1):38-46.
110. Breitenstein S, DeOliveira ML, Raptis DA, Slankamenac K, Kambakamba P, Nerl J, et al. Novel and simple preoperative score predicting complications after liver resection in noncirrhotic patients. *Annals of surgery*. 2010;252(5):726-34.
111. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Ciacio O, Lévi F, Paule B, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(11):1829-35.
112. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(33):8490-9.
113. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Aoki T, Sano K, Minagawa M, et al. Single and multiple resections of multiple hepatic metastases of colorectal origin. *Surgery*. 2004;135(5):508-17.

114. Weber SM, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Blumgart LH, Fong Y. Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases. *Annals of Surgical Oncology*. 2000;7(9):643-50.
115. Kokudo N, Imamura H, Sugawara Y, Sakamoto Y, Yamamoto J, Seki M, et al. Surgery for multiple hepatic colorectal metastases. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2004;11(2):84-91.
116. Lencioni R, Crocetti L, Cioni D, Della Pina C, Bartolozzi C. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic colorectal metastases: technique, indications, results, and new promises. *Investigative radiology*. 2004;39(11):689-97.
117. Tyvin R, Gunderson L, Lew R, Galdibini J, Cohen A, Donaldson G. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer*. 1983;52:1317-29.
118. Willett CG, Tepper JE, Kaufman DS, Shellito PC, Eliseo R, Convery K, et al. Adjuvant postoperative radiation therapy for rectal adenocarcinoma. *American journal of clinical oncology*. 1992;15(5):371-5.
119. Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, Robertson JM, Estes NC, Maher T, et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *Journal of clinical oncology*. 2006;24(22):3542-7.
120. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(2):1865-71.
121. Somalı I. Kolon Kanseri Adjuvan Sistemik Tedavi Yaklaşımları. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Oncology Special Topics*. 2013;6(3):50-5.
122. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA, Frontiera MS, Jackson DV, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(34):8671-8.
123. André T, Colin P, Louvet C, Gamelin E, Bouche O, Achille E, et al. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(15):2896-903.
124. Sarli L, Bader G, Iusco D, Salvemini C, Di Mauro D, Mazzeo A, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *European Journal of Cancer*. 2005;41(2):272-9.

125. Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. *Journal of clinical oncology*. 2006;24(22):3570-5.
126. Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *Journal of clinical oncology*. 2004;22(16):3408-19.
127. De Gramont A, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al., editors. Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer: Updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years. *ASCO Annual Meeting Proceedings*; 2007.
128. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *Journal of clinical oncology*. 2007;25(16):2198-204.
129. Benson AB. New approaches to the adjuvant therapy of colon cancer. *The Oncologist*. 2006;11(9):973-80.
130. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris III H, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(26):2696-704.
131. WA M. Colorectal Cancer. *ASCO 2008 Annual Meeting Summaries*. 2008;publ. dept. Alexandria VA,:41-7.
132. Inc. N-NCCN. *Onkoloji Klinik Uygulama Kılavuzu: Kolon Kanseri*. Turgut Yayıncılık, Istanbul. 2008.
133. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(1):23-30.
134. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(16):3706-12.
135. Goldberg RM. Therapy for metastatic colorectal cancer. *The oncologist*. 2006;11(9):981-7.

136. Sobrero A, Ackland S, Carrion R, Chiara S, Clarke S, Giron C, et al., editors. Efficacy and safety of bevacizumab in combination with irinotecan and infusional 5-FU as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer. ASCO Annual Meeting Proceedings; 2006.
137. Abrams TA, Brightly R, Mao J, Kirkner G, Meyerhardt JA, Schrag D, et al. Patterns of adjuvant chemotherapy use in a population-based cohort of patients with resected stage II or III colon cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;JCO. 2011.35. 0058.
138. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, Mcfadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*. 1982;5(6):649-56.
139. Gordon M, Margolin K, Talpaz M, Sledge G, Holmgren E, Benjamin R, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(3):843-50.
140. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(15):3502-8.
141. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *The Lancet Oncology*. 2015;16(13):1306-15.
142. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretzschmar A, Michael M, DiBartolomeo M, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Annals of Oncology*. 2009;20(11):1842-7.
143. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, Dong W, Sargent D, Hedrick E, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(33):5326-34.
144. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *New England journal of medicine*. 2004;351(4):337-45.

145. Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, et al., editors. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. ASCO Annual Meeting Proceedings; 2007.
146. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology*. 2009;27(5):663-71.
147. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(14):2311-9.
148. Chustecka Z. FDA Approves Panitumumab for Use With FOLFOX in mCRC. 2016.
149. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *Journal of clinical oncology*. 2010;JCO. 2009.27. 4860.
150. Stivarga (Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.): FDA Package Insert. 2016.
151. Grothey A, Sobrero AF, Siena S, Falcone A, Ychou M, Lenz H-J, et al., editors. Results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (CORRECT) of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have progressed after standard therapies. ASCO Annual Meeting Proceedings; 2012.
152. Patel A, Sun W. Ziv-aflibercept in metastatic colorectal cancer. *Biologics*. 2014;8:13-25.
153. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2005;55(2):74-108.
154. Kuşakçioğlu Ö. *Kolorektal Kanser Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2003:1-27.
155. Aykan N, Kanser K, Topuz E, Karadeniz AN, Aydın A (Editörler). *Klinik Onkoloji İstanbul: Sonuç Tic Ltd Şti*. 2000:90-5.
156. Alici S, Aykan NF, Sakar B, Bulutlar G, Kaytan E, Topuz E. Colorectal cancer in young patients: characteristics and outcome. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2003;199(2):85-93.

157. Fietkau R, Zettl H, Klöcking S, Kundt G. Incidence, therapy and prognosis of colorectal cancer in different age groups. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2004;180(8):478-87.
158. Küçüköner M, Kaplan MA, İnal A, Urakci Z, Nas N, Isikdogan A. Kolorektal kanserler: Tek merkez 12 yıllık sonuçları. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2013;4(2).
159. Galizia G, Lieto E, Orditura M, Castellano P, Imperatore V, Pinto M, et al. First-line chemotherapy vs bowel tumor resection plus chemotherapy for patients with unresectable synchronous colorectal hepatic metastases. *Archives of Surgery*. 2008;143(4):352-8.
160. Tebbutt N, Norman A, Cunningham D, Hill M, Tait D, Oates J, et al. Intestinal complications after chemotherapy for patients with unresected primary colorectal cancer and synchronous metastases. *Gut*. 2003;52(4):568-73.
161. Bajwa A, Blunt N, Vyas S, Suliman I, Bridgewater J, Hochhauser D, et al. Primary tumour resection and survival in the palliative management of metastatic colorectal cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2009;35(2):164-7.
162. Stelzner S, Hellmich G, Koch R, Ludwig K. Factors predicting survival in stage IV colorectal carcinoma patients after palliative treatment: a multivariate analysis. *Journal of surgical oncology*. 2005;89(4):211-7.
163. Cook AD, Single R, McCahill LE. Surgical resection of primary tumors in patients who present with stage IV colorectal cancer: an analysis of surveillance, epidemiology, and end results data, 1988 to 2000. *Annals of surgical oncology*. 2005;12(8):637-45.
164. Moghimi-Dehkordi B, Safaee A, Zali MR. Prognostic factors in 1,138 Iranian colorectal cancer patients. *International journal of colorectal disease*. 2008;23(7):683-8.
165. Lechner MG, Liebertz DJ, Epstein AL. Characterization of cytokine-induced myeloid-derived suppressor cells from normal human peripheral blood mononuclear cells. *The Journal of Immunology*. 2010;185(4):2273-84.
166. Symbas N, Townsend M, El-Galley R, Keane T, Graham S, Petros J. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. *BJU international*. 2000;86(3):203-7.
167. Ascensao JL, Oken MM, Ewing SL, Goldberg RJ, Kaplan ME. Leukocytosis and large cell lung cancer. A frequent association. *Cancer*. 1987;60(4):903-5.
168. Frederick L, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, et al. *AJCC cancer staging manual*: Springer Science & Business Media; 2002.

169. Zeimet AG, Marth C, Müller-Holzner E, Daxenbichler G, Dapunt O. Significance of thrombocytosis in patients with epithelial ovarian cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1994;170(2):549-54.
170. Akyıldız H, Akcan A, Sözüer E, Ekici F, Artış T, Küçük C. Kolorektal kanser ve trombositoz. *Ulusal Cerrahi Dergisi*. 2005;21(4):191-5.
171. Streiff MB, Bockenstedt PL, Cataland SR, Chesney C, Eby C, Fanikos J, et al. Venous thromboembolic disease. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2011;9(7):714-77.
172. Stone RL, Afshar-Kharghan V. Causes and consequences of cancer-associated thrombocytosis. *Blood*. 2013;122(21):SCI-33-SCI.
173. Guadagni F, Roselli M, Cosimelli M, Mannella E, Tedesco M, Cavaliere F, et al. TAG-72 (CA 72-4 assay) as a complementary serum tumor antigen to carcinoembryonic antigen in monitoring patients with colorectal cancer. *Cancer*. 1993;72(7):2098-106.
174. Wang J, Lu C, Chu K, Ma C, Wu D, Tsai H, et al. Prognostic significance of pre-and postoperative serum carcinoembryonic antigen levels in patients with colorectal cancer. *European Surgical Research*. 2007;39(4):245-50.
175. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E, Gatter KC, Harris AL. Lactate dehydrogenase 5 expression in operable colorectal cancer: strong association with survival and activated vascular endothelial growth factor pathway—a report of the Tumour Angiogenesis Research Group. *Journal of clinical oncology*. 2006;24(26):4301-8.
176. Meram İ, Ahi S, Tarakçioğlu M. Kanserde serum arginaz aktivitesi. *Van Tıp Dergisi*. 2000;7(1):20-3.
177. El Zouhairi M, Charabaty A, Pishvaian MJ. Molecularly targeted therapy for metastatic colon cancer: proven treatments and promising new agents. *Gastrointestinal cancer research: GCR*. 2011;4(1):15.
178. Nguyen HL, Hwang J. Treatment of metastatic colorectal cancer in the elderly. *Current treatment options in oncology*. 2009;10(5-6):287-95.
179. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(25):1669-74.
180. Rozen P, Fireman Z, Figer A, Legum C, Ron E, Lynch HT. Family history of colorectal cancer as a marker of potential malignancy within a screening program. *Cancer*. 1987;60(2):248-54.
181. Gönen Ö. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgery*. 2004;9(1):57-65.

182. Han-Shiang C. Curative resection of colorectal adenocarcinoma: multivariate analysis of 5-year follow-up. *World journal of surgery*. 1999;23(12):1301-6.
183. Asaad SM, Jubelirer SJ, Welch CA. Prognostic indicators for stage II (Dukes' stage B) adenocarcinoma of the colon. *The West Virginia medical journal*. 2004;101(5):210-3.
184. Park YJ, Park KJ, Park J-G, Lee KU, Choe KJ, Kim J-P. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World journal of surgery*. 1999;23(7):721-6.
185. Nelson RL, Dollear T, Freels S, Persky V. The relation of age, race, and gender to the subsite location of colorectal carcinoma. *Cancer*. 1997;80(2):193-7.
186. Thygesen LC, Grønbaek M, Johansen C, Fuchs CS, Willett WC, Giovannucci E. Prospective weight change and colon cancer risk in male US health professionals. *International journal of cancer*. 2008;123(5):1160-5.
187. Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Archives of internal medicine*. 2006;166(17):1871-7.
188. Hu FB, Manson JE, Liu S, Hunter D, Colditz GA, Michels KB, et al. Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer in women. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(6):542-7.
189. Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2005;3(6):587-94.
190. Türkoğlu A, Çetinkaya Z, Girgin M, Ayten R, Kanat BH, Binnetoğlu K, et al. Kolorektal kanserlerde prognostik faktörler. *Dicle Tıp Dergisi*. 2014;41(4).
191. Küpelioglu AA. Kolorektal Kanserde Histopatoloji. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgery*. 2004;9(1):25-7.
192. Cohen AM, Tremitterra S, Candela F, Thaler HT, Sigurdson ER. Prognosis of node-positive colon cancer. *Cancer*. 1991;67(7):1859-61.
193. Mäkelä J, Kiviniemi H, Laitinen S. Prognostic factors after surgery in patients younger than 50 years old with colorectal adenocarcinoma. *Hepato-gastroenterology*. 2001;49(46):971-5.
194. Wang WS, Chen PM, Chiou TJ, Liu JH, Fan FS, Lin TC, et al. Factors predictive of survival in patients with node-positive colorectal cancer in Taiwan. *Hepato-gastroenterology*. 1999;47(36):1590-4.
195. Coates RJ, Greenberg RS, Liu MT, Correa P, Harlan LC, Reynolds P, et al. Anatomic site distribution of colon cancer by race and other colon cancer risk factors. *Diseases of the colon & rectum*. 1995;38(1):42-50.

196. Golematis B, Tzardis P, Al Ahwal J, Charitopoulos N, Peveretos P. Site distribution of carcinoma of the large intestine. *Diseases of the Colon & Rectum*. 1989;32(1):14-6.
197. İzbul T, Müderriszade M. KKTC'de kolorektal kanserli olguların retrospektif irdelenmesi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2003;2(1).
198. Sariago J, Byrd M, Kerstein M, Sano C, Matsumoto T. Changing patterns in colorectal carcinoma: a 25-year experience. *The American surgeon*. 1992;58(11):686-91.
199. Kee F, Wilson R, Gilliland R, Sloan J, Rowlands B, Moorehead R. Changing site distribution of colorectal cancer. *BMJ: British Medical Journal*. 1992;305(6846):158.
200. Burton S, Norman A, Brown G, Abulafi A, Swift R. Predictive poor prognostic factors in colonic carcinoma. *Surgical oncology*. 2006;15(2):71-8.
201. De Marco MF, Janssen-Heijnen MLG, van der Heijden LH, Coebergh JWW. Comorbidity and colorectal cancer according to subsite and stage: a population-based study. *European Journal of Cancer*. 2000;36(1):95-9.
202. Suh O, Mettlin C, Petrelli NJ. Aspirin use, cancer, and polyps of the large bowel. *Cancer*. 1993;72(4):1171-7.
203. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Willett WC. Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Annals of internal medicine*. 1994;121(4):241-6.
204. Peleg II, Maibach HT, Brown SH, Wilcox CM. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of subsequent colorectal cancer. *Archives of internal medicine*. 1994;154(4):394-400.
205. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(10):609-14.
206. Paganini H. Aspirin and colorectal cancer. *Prev Med*. 1996;43:275-9.
207. GarcíaRodríguez LA, Huerta-Alvarez C. Reduced incidence of colorectal adenoma among long-term users of nonsteroidal antiinflammatory drugs: a pooled analysis of published studies and a new population-based study. *Epidemiology*. 2000;11(4):376-81.
208. Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, Schernhammer ES, Curhan GC, Fuchs CS. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. *Jama*. 2005;294(8):914-23.

209. Smalley W, Ray WA, Daugherty J, Griffin MR. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and incidence of colorectal cancer: a population-based study. *Archives of internal medicine*. 1999;159(2):161-6.
210. Heys S, Walker L, Deehan D, Eremin O. Serum albumin: a prognostic indicator in patients with colorectal cancer. *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*. 1998;43(3):163-8.
211. Lai CC, You JF, Yeh CY, Chen JS, Tang R, Wang JY, et al. Low preoperative serum albumin in colon cancer: a risk factor for poor outcome. *International journal of colorectal disease*. 2011;26(4):473-81.
212. Boonpipattanapong T, Chewatanakornkul S. Preoperative carcinoembryonic antigen and albumin in predicting survival in patients with colon and rectal carcinomas. *Journal of clinical gastroenterology*. 2006;40(7):592-5.
213. Patanaphan V, Salazar O. Colorectal cancer: metastatic patterns and prognosis. *Southern medical journal*. 1993;86(1):38-41.
214. Inoue M, Ohta M, Iuchi K, Matsumura A, Ideguchi K, Yasumitsu T, et al. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *The Annals of thoracic surgery*. 2004;78(1):238-44.
215. López-Gómez M, Cejas P, Merino M, Fernández-Luengas D, Casado E, Feliu J. Management of colorectal cancer patients after resection of liver metastases: can we offer a tailored treatment? *Clinical and Translational Oncology*. 2012;14(9):641-58.
216. Scheele J, Altendorf-Hofmann A. Resection of colorectal liver metastases. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 1999;384(4):313-27.
217. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(17):1757-65.